

Aus der Medizinischen Klinik
der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

(Direktor: Prof. Dr. med. K. Voit)

und aus der Klinik für Rheumakranke Bad Kreuznach

(Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. K. Voit)

**Untersuchungen über das Verhalten der Glutaminsäure-
Oxallessigsäure-Transaminase und der Milchsäuredehydrogenase im Serum und in der Gelenkflüssigkeit bei
chronisch-rheumatischen Erkrankungen im Hinblick auf
die Aktivität des Krankheitsprozesses**

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von

GUNTHER BOPP

aus Waldalgesheim bei Bingen/Rhein

1962

Die mündliche Promotionsprüfung wurde abgelegt am

24. Juni 1963

Aus der Medizinischen Klinik
der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz
(Direktor: Prof. Dr. med. K. Voit)
und aus der Klinik für Rheumakranke Bad Kreuznach
(Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. K. Voit)

**Untersuchungen über das Verhalten der Glutaminsäure-
Oxalessigsäure-Transaminase und der Milchsäuredehydrogenase im Serum und in der Gelenkflüssigkeit bei
chronisch-rheumatischen Erkrankungen im Hinblick auf
die Aktivität des Krankheitsprozesses**

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von

G U N T H E R B O P P

aus Waldalgesheim bei Bingen/Rhein

1962

Die mündliche Promotionsprüfung wurde abgelegt am

24. Juni 1963

Aus der Medizinischen Klinik
der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz
(Direktor: Prof. Dr. med. K. Voit)
und aus der Klinik für Rheumatische Krankheiten
(Assistender Direktor: Prof. Dr. med. K. Voit)

Dekan: Prof. Dr. med. K. Wagner
Referent: Priv. Doz. Dr. med. A. Camp
Korreferent: Prof. Dr. med. K. Voit



vorgelegt von
GUNTHER RÖTTER
aus Weiskirchen bei Bingen
1962

Die verbindliche Freigeberklärung wurde erteilt am
24. Juni 1963

Inhaltsverzeichnis

	Seite
I.) <u>Einführung in die klinische Fermentdiagnostik.</u>	1
II.) <u>Theoretischer Teil.</u>	5
Reaktionsweise und Verhalten einiger klinisch wichtiger Fermente bei verschiedenen Erkrankungen.	
1) Zum Wesen der Transaminasen.....	5
a) Glutaminsäure-Oxalessigsäure-Transaminase(GOT).	6
b) Glutaminsäure-Pyruvat-Transaminase(GPT).....	11
1') Zum Wesen weiterer Fermente.....	14
c) Milchsäuredehydrogenase(MDH) bzw. Lactatdehydrogenase (LDH).....	14
d) Aldolase.....	16
e) Cholinesterase.....	17
2) Über die Ursache des Fermentanstiegs im Serum.....	18
3) Das Verhalten der Serum-Enzym-Aktivitäten bei rheumatischen Erkrankungen.....	22
III.) <u>Experimenteller Teil.</u>	23
1) Untersuchungsmaterial.....	23
2) Beschreibung der Methoden.....	23
a) Glutaminsäure-Oxalessigsäure-Transaminase-Test.	23
b) Milchsäuredehydrogenase-Test.....	26
c) Lactatdehydrogenase (LDH) -Test.....	27
3) Eigene Untersuchungen.....	29
a) Glutaminsäure-Oxalessigsäure-Transaminase(GOT)- Aktivität im Serum.....	29
a ₁) Begriffsbestimmung der aufgeführten Erkrankungen	29
a) chronische Polyarthrits.....	29
a ₁) Typische Form.....	29
a ₂) Atypische Form.....	30

β)	Subakute Polyarthritidis.....	30
g)	Spondylitis ankylopoetica.....	31
δ)	Chronische Oligarthritidis.....	31
ε)	Degenerative Erkrankungen des Bewegungsapparates.....	31
a ₂)	Zur Aktivität eines rheumatischen Prozesses.....	32
b)	Milchsäuredehydrogenase bzw. Lactatdehydrogenase-Aktivität im Serum.....	36
c)	Glutaminsäure-Oxalessigsäure-Transaminase- und Milchsäure- dehydrogenase- bzw. Lactatdehydrogenase-Aktivität im Serum.	39
d)	Fermentaktivitäten in Gelenkpunktaten.....	42
e)	Beziehungen zwischen den gefundenen Ferment-Aktivitäten und den röntgenologisch erfassbaren Gelenkveränderungen, den Elektrophorese-Werten, dem Gesamteiweiß- und dem CRP-Ergebnis (C-reaktives Protein).....	45
IV).	Diskussion der Versuchsergebnisse.....	51
V).	Zusammenfassung.....	55

I.) Einführung in die klinische Fermentdiagnostik.

Die katalytische Eigenschaft von Enzymreaktionen wurde 1835 erstmalig von BERZELIUS erkannt. Das anfängliche Wissen wurde erweitert durch die Erkenntnis, dass es sich bei den Fermenten um Eiweißkörper handelt. Die erstmalige Darstellung eines solchen Eiweißkörpers gelang SUMNER 1926 mit der kristallisierten Form der Urease. Jedoch wurde eine klinische Fermentdiagnostik schon lange vor diesem Zeitpunkt betrieben, denn schon seit 1908 bestimmt man das stärke-spaltende Pankreasferment Diastase nach der Methode von WOHLGEMUTH zur Diagnostik von Erkrankungen des Pankreas. Wie die Diastase wird auch schon seit längerer Zeit die Bestimmung der Phosphatasen zur klinischen Diagnostik herangezogen. Es sind Fermente, die aus organischen Verbindungen Phosphorsäure abspalten oder anlagern. Die alkalische Phosphatase findet sich in den Osteoblasten des Knochens. Von dort gelangt sie ins Plasma und wird mit der Galle ausgeschieden. Aus dem Ort ihres Vorkommens ergibt sich die Bedeutung der alkalischen Phosphatase bei Knochenerkrankungen. Sie ist vermehrt bei solchen Erkrankungen des Knochens, bei denen die Osteoblasten eine Funktionssteigerung aufweisen, wie bei der Rachitis und dem Morbus Paget.

Sie zeigt ebenfalls einen frühen Anstieg beim Verschlussikterus. Bei der Cholangitis ist sie mässig erhöht, und sie zeigt eine starke Vermehrung bei der biliären Zirrhose, während die übrigen Zirrhosen nur leicht erhöhte Werte aufweisen.

Die saure Phosphatase ist zu ihrem grössten Teil in der Prostata enthalten. Ihre entscheidende diagnostische Bedeutung hat sie beim Prostata-Ca mit Metastasen, wobei ihre Aktivität erhöht ist. Das Prostata-Ca ohne Metastasen zeigt dagegen in 90 % der Fälle normale Phosphatase-Aktivität.

Ebenfalls seit längerer Zeit wird in der klinischen Untersuchungstechnik die Peroxydasereaktion durchgeführt. Nur die Granulozyten und ihre Vorstufe enthalten oxydierende Fermente. Aufgrund dieser Tatsache können sie von den Zellen der lymphatischen Reihe durch die Peroxydasereaktion unterschieden werden.

Schliesslich sei noch auf das Ferment Thrombokinas hingewiesen, das bei der Bestimmung der Thromboplastinzeit im Labor verwendet wird.

Lange Zeit hindurch fehlte aber die Möglichkeit, die anderen im Körper bzw. im Serum vorkommenden Fermente der klinischen Diagnostik zugänglich zu machen. Man kannte zwar schon die Möglichkeit, Transaminasen auf dem umständlichen Weg der Papierchromatographie quantitativ zu bestimmen (KARMEN, WROBLEWSKI, LADUE, zit. n. Forster), jedoch war diese zeitraubende Methode nicht für klinische Laboruntersuchungen geeignet. Diese Situation änderte sich durch die von LADUE, WROBLEWSKI und KARLEN 1954 eingeführte Bestimmungsmethode von Fermentaktivitäten. Diese Methoden stellen spektrophotometrische Bestimmungen dar, die auf dem von WARBURG angegebenen "optischen Test" beruhen.

Da die Fermente substrat- und wirkungsspezifisch sind, zieht man diese Untersuchungsmethoden wegen ihrer grösseren Genauigkeit den

chemisch-quantitativen Bestimmungen vor. Ausserdem sind sie mit weniger grossem Zeitaufwand verbunden. Dabei werden keine Mengen, sondern Aktivitäten gemessen, das heisst, man bestimmt die Geschwindigkeit des Umsatzes einer Menge Substrates, das im Überschuss zugesetzt wird. Und zwar erfolgt die Messung entweder am Endprodukt oder an einem evtl. mitbeteiligten Co-Faktor. Das Prinzip des "optischen Tests" nach WARBURG ist folgendes:

Es wird die Lichtabsorption des Endproduktes oder Co-Faktors einer durch enzymatische Katalyse gesteuerten Reaktion gemessen. Das Maß für die Fermentaktivität ist die Geschwindigkeit der zu- bzw. abnehmenden Lichtabsorption. Falls die Meßsubstanz aber keine Lichtabsorption besitzt, so wird an die erste Fermentreaktion eine zweite von Diphosphopyridinnukleotid (DPN) abhängige Indikatorreaktion angeschlossen, wobei eine Änderung in der Lichtabsorption eintritt. Dabei wird hydriertes Diphosphopyridinnukleotid (DPN-H_2) zu DPN oxydiert. Der bei einer enzymatischen Reaktion durch die Wirkung der Dehydrogenasen frei werdende Wasserstoff wird durch DPN aufgenommen und über Flavinenzyme und Cytochrome, also über das Enzymsystem der Atmungskette, weitergeleitet, wobei die Absorption zunimmt (HARTMANN). Hierbei hat die hydrierte Cozymase günstige Absorptionsmaxima zwischen 300 - 400 $\text{m}\mu$, die oxydierte Form hingegen hat ein Absorptionsband bei 266 $\text{m}\mu$ im Ultraviolettbereich. Die Geschwindigkeit der Oxydation von DPN-H_2 zu DPN wird an der Abnahme der Extinktion des Reaktionsgemisches abgelesen und zwar gewöhnlich entweder bei 340 $\text{m}\mu$ oder bei 366 $\text{m}\mu$. Es besteht eine Parallelität zwischen der Änderung der Lichtabsorption pro Zeiteinheit bzw. der Abnahme der Extinktion und der

Geschwindigkeit des ersten Reaktionsablaufes. In Deutschland wird häufig die Messung nach den von BÜCHER angegebenen Einheiten (E) vorgenommen. Nach dessen Definition ist 1 E die Enzymmenge, die bei 25° C die DPN-H-Extinktion bei 366 m μ in 100 sec. um 0,100 ändert (bezogen auf 1 ml bei einer Schichtdicke von 10 mm), also 0,030 Mol/ml oder 20,1 Gamma/ml DPN umsetzt (GÖGGELE).

Bei der Durchführung dieser Fermentuntersuchungen sei noch auf die Forderung einer ganz exakten und sauberen Arbeitsweise hingewiesen, da schon die geringste Unachtsamkeit zu grossen Fehlern führen kann. Das Blut soll aus der ungestauten Vene entnommen werden, da andernfalls durch die Stauung Zellen der Gefäßwand geschädigt werden und dadurch Fermente ins Blut übertreten können. Es müssen die Temperaturen genau definiert und streng eingehalten werden, da die Reaktionsgeschwindigkeit von einer bestimmten Temperatur abhängig bzw. dabei optimal ist. Das Serum muss frisch und darf nicht hämolytisch sein. Durch die Untersuchung hämolytischen Blutes werden die Fermentwerte verfälscht. Vollbluthämolysate zeigen höhere Enzymaktivitäten als Plasma oder Serum. MERTEN und ESS stellten in isolierten Erythrocyten Glutaminsäure-Oxalacetatsäure-Transaminase und Glutaminsäure-Pyruvat-Transaminase in hoher Aktivität fest. Küvetten und Pipetten müssen nach jedem Versuch im Säurebad gereinigt werden, da die Fermente durch Schwermetallspuren inaktiviert werden. Schliesslich setzt diese Untersuchungstechnik infolge des schnellen zeitlichen Ablaufes der Reaktionen einige Übung voraus.

Bei der Vielzahl der im Organismus ablaufenden Fermentreaktionen wurde mit Hilfe der oben angegebenen Methode in den letzten Jahren

das Verhalten folgender Fermente bei verschiedenen Krankheiten untersucht:

1. Glutaminsäure-Oxalelessigsäure-Transaminase, (G O T)
2. Glutaminsäure-Pyruvat-Transaminase, (G P T)
3. Milchsäuredehydrogenase, (M D H), nach der kürzlich erfolgten Umbenennung Lactatdehydrogenase (L D H) genannt.
4. Aldolase,
5. Cholinesterase, (die Bestimmung der Cholinesterase weicht zwar in der Methode von der Bestimmung der vorgenannten Fermente ab, die Besprechung der Cholinesterase im Rahmen der klinischen Diagnostik ist aber im vorliegenden Fall angezeigt).

II.) Theoretischer Teil

Reaktionsweise und Verhalten einiger klinisch wichtiger Fermente bei verschiedenen Erkrankungen.

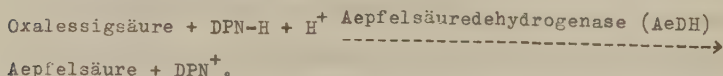
1.) Zum Wesen der Transaminasen.

Transaminasen sind Gewebsenzyme. Der Nachweis dieser Fermente gelang sowohl in tierischen Organen als auch in Mikroorganismen. Ihre Wirkungsweise fand man bei folgender Beobachtung: Bei der Oxydation von Glutaminsäure und Asparaginsäure im Muskel sah man kein frei auftretendes Ammoniak. Man schloss daraus, dass es direkt an andere Stoffe gebunden wird. Die Bedeutung der Transaminasen im intermediären Aminosäurestoffwechsel wird durch die Tatsache hervorgehoben, dass durch diese Fermente die Synthese von Aminosäuren aus entsprechenden Alpha-Ketosäuren gewährleistet wird. Die Transaminase wirkt folgendermassen:

Eine Aminosäure reagiert mit einer Alpha-Ketosäure, indem sie mit Hilfe der katalytischen Wirkung der Transaminasen die Amino-Gruppe an eine Alpha-Ketosäure abgibt, wodurch eine andere Aminosäure gebildet wird. Die Wirkungsgruppe dieser Transaminasen ist das Pyridoxalphosphat, das sich vom Vitamin B₆ (Pyridoxin) herleitet. Allerdings ist die genaue Wirkungsweise des an der Fermentreaktion mitbeteiligten Co-Fermentes noch nicht ganz geklärt. Aus der Beobachtung, dass das Pyridoxal in vitro mit Aminosäuren unter Bildung der entsprechenden Alpha-Ketosäure und Pyridoxamin reagiert, nimmt man an, dass im Rahmen der Transaminierung das Pyridoxalphosphat primär in Pyridoxaminphosphat übergeführt wird, welches seinerseits erst die Aminogruppe an eine Oxy-Säure abgibt (LEUTHARD).

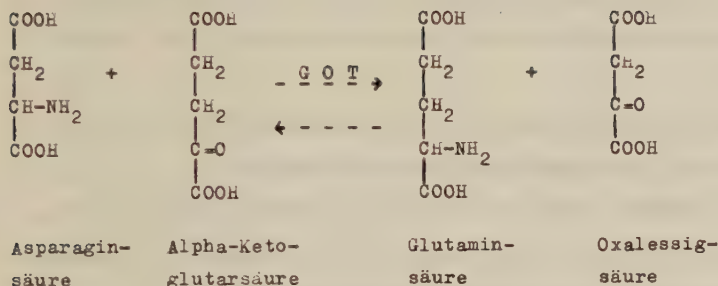
a) Glutaminsäure - Oxalessigsäure - Transaminase (G O T).

Sie dient innerhalb des Aminosäurestoffwechsels der reversiblen Übertragung der Alpha-Aminogruppe der Asparaginsäure auf die Alpha-Keto-Glutarsäure. Dabei werden Glutaminsäure und Oxalessigsäure gebildet. Die Zunahme der Oxalessigsäurebildung in der Zeiteinheit wird als Aktivitätsmessung der G O T herangezogen. Da aber die Oxalessigsäurebildung nicht direkt gemessen werden kann, bedient man sich einer sogenannten Indikatorreaktion, die durch Äpfelsäuredehydrogenase katalysiert wird:

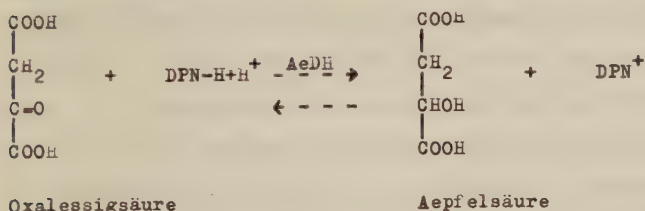


Die Meßgrösse bildet das DPN-H, das in demselben Maße abnimmt, wie die Bildung der Oxalessigsäure zunimmt.

G O T - Reaktion:



Indikatorreaktion:



Der Gehalt an G O T ist in den einzelnen Organen sehr verschieden. Bei weitem im Vordergrund stehen Herzmuskel und Leber. Vgl. dazu die Tabelle nach WROBLEWSKI und LADUE über den Transaminasegehalt in Gewebshomogenaten von gesunden Erwachsenen:

	<u>G O T</u>	<u>G P T</u>
Herzmuskel	156 000 E	7 100 E
Leber	142 000 E	44 000 E
Skelettmuskel	99 000 E	4 800 E
Niere	91 000 E	19 000 E
Pankreas	28 000 E	2 000 E
Milz	14 000 E	1 200 E
Lunge	10 000 E	700 E
Serum	20 E	16 E

Aufgrund des hohen Gehaltes an G O T im Herzmuskel sei hier zuerst auf die diagnostische Bedeutung der S G O T - Erhöhung bei Erkrankungen des Herzens, besonders beim Herzinfarkt, eingegangen. .

Nach dem Infarktgeschehen werden aus dem ischämisch-nekrotischen Myocardgewebe die Transaminasen innerhalb der ersten 6 - 12 - 24 Stunden (FORSTER, GÖGGELE, WETZEL) ausgeschwemmt und gelangen ins Serum, wodurch die S G O T - Werte steil ansteigen. Sie erreichen ihr Maximum nach 24 - 36 Stunden (FORSTER) - innerhalb 3 Tagen nach GÖGGELE - und fallen in unkomplizierten Fällen danach rasch wieder zur Norm ab, die nach 5 - 7 Tagen (FORSTER), 2 - 6 (Wetzel), 6 - 9 (GÖGGELE) wieder erreicht ist. Der Anstieg der G O T - Kurve im Serum und die Grösse des infarzierten Gewebsareals sind direkt proportional. Der Beweis dafür wurde im Tierversuch erbracht. Man erzeugte beim Hund durch Ligatur der Coronargefäße (GÖGGELE) Nekrosen des Herzmuskels und untersuchte hierbei die direkte Abhängigkeit der S G O T - Aktivität von der Grösse des künstlich gesetzten Infarktes. Es zeigte sich, dass schon eine Aktivitätssteigerung der S G O T eintrat bei nekrotischem Gewebe von weniger als 1 g Gewicht. Der Vorteil der Bestimmung der S G O T - Aktivität beim Herzinfarkt gegenüber dem EKG liegt darin, dass die S G O T - Kurve auch dann zur sicheren Diagnose führt, wenn der EKG-Verlauf atypisch ist bzw. die klinische Diagnose in Frage stellt, wenn es sich um ein Infarktrevival handelt oder die Mittelschichten der Kammerwand oder Teile des Septums, wie es wahrscheinlich in seltenen Fällen einmal vorkommt, befallen sind (WETZEL). Aus dem Verlauf der S G O T - Aktivitätskurve

bzw. der Höhe des Anstieges und der Dauer bis zur Rückkehr zur Norm sind prognostische Schlüsse zu ziehen auf die Ausdehnung des Infarktes und damit auf die Schwere des vorliegenden Krankheitsbildes. Ein S G O T - Anstieg auf mehr als 300 E lässt auf einen sehr grossen Infarkt schliessen. Plötzlicher Wiederanstieg der S G O T - Kurve deutet auf einen Reinfarkt hin. Deshalb wird auch die Notwendigkeit der S G O T - Aktivitätsbestimmung am 6. oder 7. Tag nach dem Infarkteintritt gefordert, um einen Nachinfarkt ausschliessen zu können. Weiter wird gefordert (WETZEL), bei einem besonders infarktgefährdeten Personenkreis durch öftere Kontrolle den sogenannten "Individuellen Normalwert" der G O T - Aktivität im Serum zu bestimmen, um bei einem evtl. eintretenden Infarkt den Kurvenanstieg mit dem Normalwert in Relation bringen zu können. Die wichtigste differential-diagnostische Bedeutung hat die Bestimmung der S G O T zur Abgrenzung des Herzinfarktes vom Lungeninfarkt, da bei letzterem übereinstimmend von mehreren Autoren (GÖGGE, WETZEL, FORSTER) nur eine sehr geringe Erhöhung der S G O T beobachtet wurde. Auch bei anderen Herzerkrankungen leistet die S G O T - Bestimmung wertvolle Hilfe. So berichtet GÖGGE über Aktivitätssteigerungen bei Herzarrhythmien, wenn die Frequenz höher ist als 180/min. Dies ist nicht der Fall bei Herzgesunden, bei denen durch schwere körperliche Belastung eine Tachykardie erzeugt wird. Nach FORSTER und WETZEL findet man keine S G O T - Erhöhung beim Coronarspasmus. Selten sollen nach FORSTER erhöhte S G O T - Werte bei rheumatischer Karditis auftreten. Derselbe Autor beobachtete Fälle von Aneurysma dissecans, wobei ein verzögerter,

konstant zunehmender Anstieg der S G O T auftrat; ebenfalls sah er Aktivitätserhöhung bei schwerer Rechtsinsuffizienz mit Leberstauung.

Da darauf hingewiesen wird, dass die Höhe des Fermentspiegels im Blut nicht allein das Maß für die Fermentausschwemmung im Blut darstellt, sondern auch möglicherweise abhängig ist von der Inaktivierung durch die Leber und der Ausscheidung durch die Niere, bietet nur der unmittelbar an das Infarktgeschehen sich anschließende Anstieg der Fermente, das heisst die Kurvenspitze, die grösste diagnostische Sicherheit. Es sei darauf hingewiesen, dass aus der Dauer des Abfalles der Kurve nur ein Rückschluss auf die Grösse des Infarktes gezogen werden kann,^{sie} erlaubt aber keine Prognose auf die Reorganisation des infarzierten Gewebes bzw. die Heilungstendenz, denn das anatomische Bild steht nach dem 7. Tag nicht im Verhältnis zur Fermentkurve.

Von weiterer diagnostischer Wichtigkeit sind die S G O T - werte bei Lebererkrankungen. So steigen die Fermentwerte bei akuter Hepatitis nach F.W. SCHMIDT im Blut auf 500 % - 5000 % des Normalwertes an. Diese Aktivitätssteigerung macht sich meistens schon 1 - 4 Wochen (GÖGGE) bemerkbar, bevor man weitere klinische Anzeichen einer Hepatitis findet, mit anderen Worten, es werden mit dieser Methode schon Fälle erfasst, die noch vollständig im Stoffwechsel kompensiert scheinen. Infolge des höheren Gehaltes der Leber an Glutaminsäure-Pyruvat-Transaminase (G P T) im Vergleich zu G O T ist für die akute Hepatitis charakteristisch, dass sie eine stärkere G P T - Aktivität aufweist,

$$\frac{\text{S G O T}}{\text{S G P T}} = \text{unter 1.}$$

Man spricht von einer Fermentkonstellation (FORSTER) bzw. dem S G O T / S G P T - Quotienten. Die Erhöhung der S G O T - Werte bleibt über längere Zeit bestehen und bildet sich mit den anderen klinischen Symptomen zurück. Bleibt jedoch die G O T - Aktivität über die 5. bis 6. Woche hinaus bestehen, so liegt der Verdacht nahe, dass es sich um einen Übergang in eine chronische Form der Hepatitis handelt. Daraus geht hervor, dass bei chronischer Hepatitis und Cirrhose die Aktivitäten bestehen bleiben, wenn auch nicht in der Höhe wie bei einer akuten Hepatitis. Treten bei chronischen Lebererkrankungen plötzlich neue akute Schübe auf, so werden sie wiederum an einer Aktivitätserhöhung der Serum-Transaminasen sichtbar. Das Koma hepaticum weist eine allgemeine Fermentvermehrung im Serum auf, jedoch kommt es nicht zum Auftreten von Kurvenspitzen für G O T bzw. G P T. Es kommt häufig sogar zum Abfall dieser beiden Fermente (F.W. SCHMIDT), gleichzeitig steigen andere Serumfermente an. Verschlussikterus und Cholangitis führen zu einer Erhöhung besonders von G O T (FORSTER). Ebenfalls werden die Transaminasewerte öfters erhöht gefunden bei Tumoren mit Lebermetastasen. Das Gleiche ist öfters bei Intoxikationen der Fall.

b.) Glutaminsäure-Pyruvat-Transaminase (G P T)

Wie die G O T hat sie die Funktion, im Aminosäurestoffwechsel NH_2 -Gruppen zu übertragen, und zwar transaminiert sie reversibel Alanin und Alpha-Keto-Glutarsäure, wobei Glutaminsäure und Brenztraubensäure entstehen.

Alpha-Keto-Glutarsäure + Alanin $\xrightarrow{\text{G-P-T}}$ Glutaminsäure + Brenztraubensäure.
← - - - -

Werte an, die meistens das 5 - 10 fache der Norm betragen. Auch hier finden wir wieder die Fermentzunahme im Serum vor dem Auftreten des klinischen Erscheinungsbildes. FRANKEN gibt bei Lebercirrhose vorwiegend normale Werte an (eine Ausnahme bildet ein akuter ikterischer Schub). HORN und AMELUNG (zit.n.GÖGGE) hingegen berichten über höhere Werte von S G P T, jedoch lassen sie in ihren Aktivitäten keine Charakteristika der einzelnen Formen der Lebercirrhosen erkennen. Deshalb wird die Bestimmung des S G O T / S G P T - Quotienten empfohlen. Ist er über 1, so soll es sich um einen chronischen, unter 1, um einen akuten Leberschaden handeln. Bei Steinverschluss herrscht keine Übereinstimmung über die S G P T - Aktivität. WROBLEWSKI (zit.n.FRANKEN) fand dabei teilweise hohe S G P T - Werte, ebenfalls CHINSKI (zit.n.FRANKEN); HORN und AMELUNG (zit.n.FRANKEN) geben normale oder nur geringe Erhöhungen an; FRANKEN fand vorwiegend normale Werte. GÖGGE berichtet über S G P T - Steigerungen, die jedoch nicht zu vergleichen sind mit den bei Virushepatitis gefundenen Werten.

Beim Herzinfarkt ist die G P T - Aktivität im Serum meistens normal (FORSTER). Der Gehalt an G P T im Herzmuskel ist immerhin 22 mal geringer als der von G O T. Schon geringe Fermentsteigerungen von S G P T beim Myocardinfarkt sind prognostisch als ungünstig zu werten, da sie darauf schliessen lassen, dass sehr grosse Myocardbezirke infarziert sind.

1') Zum Wesen weiterer Fermente

c.) Die Milchsäuredehydrogenase (M D H)

Die Milchsäuredehydrogenase katalysiert im Rahmen der Glykolyse die Reduktion von Brenztraubensäure zu l-Milchsäure.



(siehe Indikatorreaktion bei GPT). Zur Aktivitätsmessung dient der Umsatz von Brenztraubensäure und DPN-H in der Zeiteinheit. DPN-H ist dabei Messgrösse. Die höchsten Konzentrationen an MDH finden sich in den Erythrocyten, in der Leber und im Herzmuskel. Beim Herzinfarkt findet sich eine starke M D H - Erhöhung im Serum, entsprechend der Grösse des Infarktes. WETZEL berichtet über Anstiege auf das 7 - bis 20 fache der Norm innerhalb der ersten 24 bis 36 Stunden. Er konnte keine Beziehung zu Leukocytenzahl, Temperatur und BSG feststellen. Nach seinen Angaben erreicht die M D H - Aktivität ihre Norm am 7. bis 11. Tage nach Infarkteintritt, wobei der Kurvenabfall schon am 4. Tage beginnt. Nach GÖGGELE erreicht die M D H - Kurve am 4. Tag ihr Maximum und geht am 10. bis 16. Tag wieder zur Norm zurück. An diesen Angaben lässt sich erkennen, dass die M D H - im Vergleich zu der S G O T - Kurve langsamer ansteigt und auch später zur Norm zurückgeht, das heisst, damit lässt sich auch dann noch ein Infarkt nachweisen, wenn die G O T - Werte wieder im Normalbereich liegen. Bei der Virushepatitis beobachtete GÖGGELE nur gelegentlich eine Aktivitätssteigerung der M D H. Abweichend von dem Bild beim Herzinfarkt erreichen hier die Kurven von G O T und M D H gemeinsam ihr Maximum und kehren auch gleichzeitig zur Norm zurück (nach ORDELL, zit. n. MAIWALD). Erhöhungen

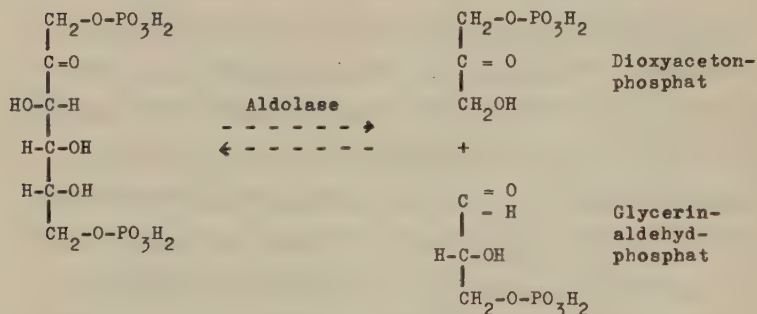
der M D H finden sich bei Gallengangsverschluss, und eindeutige Aktivitätssteigerungen liessen sich bei Lebermetastasen nachweisen (GÖGGE). Bei einigen Blutkrankheiten traten ebenfalls Steigerungen der M D H - Aktivität auf, wie bei akuter und chronischer myeloischer Leukämie, akuter und chronischer lymphatischer Leukämie und bei Thrombocytopenie. Bei perniziöser Anämie wurde das 6-bis 25-fache des Normalwertes erreicht (GÖGGE). Ebenfalls konnte eine M D H - Steigerung beim Morbus Hodgkin festgestellt werden, jedoch wurde keine konstante Änderung der M D H bei anderen malignen Tumoren gefunden. BRUNS fand öfters die M D H während der Gravidität erhöht. LOLL und HILSCHER weisen darauf hin, dass, da die M D H auf mannigfaltige Weise hin freigesetzt wird, hierbei die zusätzliche Bestimmung der Milchsäure nützlich ist, da die Bedeutung erhöhter M D H - Aktivitäten bei gleichzeitig erhöhtem Milchsäurespiegel vermindert wird.

c'.) Lactatdehydrogenase (L D H)

Kürzlich erfolgte die Umbenennung der Milchsäuredehydrogenase in Lactatdehydrogenase. Gleichzeitig mit der Änderung des Namens weisen auch die von der Firma "Boehringer", Mannheim, gelieferten Test-kombinationen für die L D H geringe Unterschiede in der Zusammensetzung zu der unter dem Namen M D H gelieferten Test-Kombinationen auf. Aus diesem Grunde wird die Beschreibung der Bestimmungsmethode extra aufgeführt (s.S. 27 f.)

d.) Aldolase

Wie die Milchsäuredehydrogenase entfaltet das Ferment Aldolase seine Tätigkeit innerhalb der Glykolyse. Dort katalysiert sie das reversible Gleichgewicht zwischen Fructose-1,6-diphosphat, Glycerinaldehydphosphat und Dioxycetonphosphat.



Fructose-1,6-diphosphat

Nachdem WARBURG und CHRISTIAN eine Erhöhung des Aldolasegehaltes im Serum von Tumorratten (Jensen-Sarkom) festgestellt hatten, machten sie erstmalig auf die diagnostische Bedeutung dieses Fermenttestes aufmerksam. Das Serum carcinomkranker Menschen zeigt aber nur in rund 20 % der Fälle erhöhte Aldolasewerte (WARBURG und CHRISTIAN, zit.n. BRUNS und PULS). In geringen Mengen kann die Aldolase in jedem menschlichen und tierischen Serum nachgewiesen werden. Ihr Hauptvorkommen hat sie in der Skelett- und Herzmuskulatur, dann folgen Gehirn, Milz, Erythrocyten, Leber und Niere. Von Bedeutung scheint auch der Aldolasetest bei Prostata-Ca zu sein, wobei BAKER und Mitarbeiter (zit.n. GÖGGEL) in 75 % der Fälle eine erhöhte Fermentaktivität sahen. Von besonderem Wert ist die Aldolase-Bestimmung bei

Virushepatitis, wobei BRUNS in 300 Fällen nur einmal einen Normalwert fand. Bei dieser Erkrankung steigt der Serum-Aldolasespiegel im Mittel auf das 7 - bis 8 fache, bei schweren Fällen bis auf das 20 fache der Norm an (BRUNS u. PULS). Bei unkomplizierten Fällen sinkt der Fermentspiegel innerhalb von 3 Wochen zur Norm ab. Wie bei anderen Fermenten geht auch die Erhöhung des Serum-Aldolasespiegels den anderen klinischen Symptomen voraus. Die differentialdiagnostische Bedeutung der Aldolasebestimmung liegt darin, dass sich durch sie eine Virushepatitis von einem Stauungsikterus, einer chronisch latenten Hepatitis und einer Lebercirrhose mit weitgehend normal oder nur leicht erhöhten Werten abgrenzen lässt. Bei der progressiven Muskeldystrophie (ERB) konnte eine erhöhte Serum-Aldolaseaktivität nachgewiesen werden im Gegensatz zur befallenen Muskulatur selbst, wo die Aldolaseaktivität geringer war (GÖGGL).

e.) Cholinesterase :

Dabei handelt es sich um die unspezifische oder Pseudo-Cholinesterase, während die spezifische Esterase nur in den Erythrocyten vorkommt. Das zu spaltende spezifische Substrat für die Cholinesterase ist Benzoylcholin oder Butyrylcholin.

Die klinische Bedeutung dieser Esteraseuntersuchung betrifft besonders Erkrankungen der Leber. Virushepatitis und aufsteigende Cholangitis zeigen Werte unter der Norm, ebenfalls Lebercirrhose. Dabei stellt ein weiteres Absinken des Fermentspiegels ein prognostisch ungünstiges Zeichen dar, während ein Wiederansteigen zur

Norm für eine Besserung spricht. Die Höhe des Cholinesterase-spiegels ist als ein Maß für die Albuminsynthese anzusehen. Infolgedessen lässt sich bei Nephrosen ein höherer Esterasespiegel im Blut nachweisen, da durch den grossen Eiweißverlust ein gesteigerter Eiweißaufbau stattfindet. Die gleiche Esterase-Erhöhung findet sich bei Hyperthyreosen, während bei Hypothyreose und marantischen Erkrankungen der Esterasespiegel im Blut absinkt (GÖGGELE).

2. Über die Ursache des Fermentanstiegs im Serum.

Man ist zur Zeit noch nicht in der Lage, auf die Frage nach der Ursache der Fermenterhöhungen im Serum eine endgültige Antwort zu geben. Zunächst erklärte man sich den Anstieg der Enzyme rein mechanisch, das heisst auf Grund von Nekrosen bzw. Zellschädigungen. Dadurch sollen die Enzyme einfach durch das "Loch in der Zellwand" ausgeschwemmt werden. Für diese Anschauung spricht, dass bei dem im Tierversuch experimentell erzeugten Herzinfarkt in dem nekrotischen Gebiet der G O T - Gehalt etwa 100-fach niedriger war als in normalem Herzmuskel. Auch ist bei der ERB'schen Muskeldystrophie in den betroffenen Muskeln der Aldolasegehalt vermindert (GÖGGELE). Nach einer Vorstellung von WARBURG erwägt man auch die Ansicht, dass es schon bei einer mangelbeatmeten Zelle zu einem Enzymaustritt kommt, denn eine intrazelluläre Fixation der Enzyme soll nur durch energieliefernde Prozesse gewährleistet sein. Da jede mangelhafte Sauerstoffzufuhr einen negativen Einfluss auf die energetischen Prozesse hat, erklärt

man dadurch die Ursache des Fermentaustrittes aus der Zelle (GÖGGE).

In gleicher Weise deuten auch E. SCHMIDT, F.W. SCHMIDT und E. WILDHIRT die bei mangelnder Sauerstoffzufuhr auftretenden Strukturveränderungen bzw. Zerstörungen des Lamellensystems der Mitochondrien und des endoplasmatischen Reticulums. Diese Tatsache lässt nach Ansicht der genannten Autoren das unterschiedliche Verhalten verschiedener Fermente erklären, indem nämlich einzelne Strukturen sich gegenüber dem Energiemangel empfindlicher zeigen als andere, also auch früher zugrunde gehen, wodurch die Fermente sozusagen ihren Halt verlieren.

Es sind in der Leber Transaminasen gefunden worden, die fest an die Zellgranula (Mitochondrien) (zit. n. LEUTHARDT) gebunden sind. Manche Untersucher wie GREEN vertreten die Auffassung, dass die Mitochondrien und die aus ihnen zu gewinnenden hochmolekularen Partikelkomplexe räumlich organisierte Enzymsysteme darstellen, zumal nach WARBURG wahrscheinlich die Mitochondrien als die Stellen der eigentlichen Zellatmung angesehen werden. Nach den Untersuchungen von HESS kann schon eine kürzer andauernde Anoxämie Fermente aus Muskelgewebe freisetzen (zit. n. HÜBL u. WÄLKALKA). Überhaupt zeigt die moderne Forschung immer mehr den Zusammenhang zwischen der chemischen Organisation der Zelle und einer damit gekoppelten morphologischen Struktur. Bereits ALTMANN (zit. n. LEUTHARDT), der Entdecker der Mitochondrien, hatte vermutet, dass die von ihm gefundenen Zellgranula mit dem Stoffwechsel der Zelle in Zusammenhang stehen. Durch die Untersuchungen von BATTELLI und STERN (zit. n. LEUTHARDT) wurde diese Annahme gestützt, da es ihnen nicht gelang, Oxydationsfermente der Zelle in Lösung zu bringen.

Einen ersten sicheren Beweis hat WARBURG erbracht, indem er Körnchensuspensionen aus Leberzellen bereitete, die wahrscheinlich zum grössten Teil aus Mitochondrien bestanden. Diese Körnchensuspensionen zeigten eine sehr starke Sauerstoffzehrung, ein Grund zur Annahme, dass diese unlöslichen Partikel in enger Korrelation zur Zellatmung stehen. Nicht nur die Bindung der oben erwähnten Enzyme an zelleigene Strukturen, sondern auch die Lokalisation ganzer Enzymsysteme wie die der Fettsäureoxydation, des KREBS-Cyclus, der Atmungskette und der oxydativen Phosphorylierung an spezielle Strukturen der Zelle kann heute angenommen werden. Ferner nimmt man an, dass die einzelnen Bausteine eines ganzen Fermentkomplexes in einer bestimmten architektonischen Struktur zusammengefasst sind und dadurch nicht nur eine funktionelle, sondern auch morphologische Einheit bilden (LEUTHARD). Man hat darüber die Vorstellung, dass die Enzyme auf den cristae mitochondriales lokalisiert bzw. in einer bestimmten Reihenfolge angeordnet sind. Gemäß dieser Anordnung sollen die Substrate darüber hinwegtransportiert werden und dabei schrittweise eine Änderung erfahren (HARTMANN).

Die Erkrankung eines Organs zieht fast immer Fermentblockierungen nach sich. Da die Zelle bestrebt ist, die ursprüngliche Energiebilanz auf gleicher Höhe zu halten, ist es notwendig, dass einige Fermente aktiviert oder in erhöhtem Maße produziert werden. Welche Fermente nun dadurch betroffen werden, ist abhängig von der Art der Noxe (LOLL und HILSCHER). GÖGEL stellt die Frage zur Diskussion, in welchem Maße die Leber normalerweise die Fermente inaktiviert. Setzt man nämlich eine Erkrankung der Leber voraus, so müsste verständlicherweise die gesamte Inaktivierungsfunktion

dieses Organs notleiden und das gesamte Fermentspektrum in einer mehr oder minder grossen Serumaktivitätszunahme nachzuweisen sein.

HAUSS und LEPPELMANN führten Fermentuntersuchungen vor und nach verschiedenartigen Operationen und bei Einzelfällen von akuten Erkrankungen durch, z.B. Beckenosteomyelitis-Coxitis, jauchig zerfallendes Bronchial-Ca, schwere Aspirationspneumonie, Apoplexie mit linksseitiger Hemiparese, Viruspneumonie. Es wurden Milchsäuredehydrase, Aldolase, Tributyrinase und Cholinesterase gemessen. In der Veränderung der Fermentaktivitäten zeigte sich eine Parallelität zum Geschehen beim Herzinfarkt. Wie bei den verschiedensten Krankheitszuständen die Veränderungen der Blutsenkung, der Temperatur und der Anstieg der Leukocyten als unspezifisch anzusehen sind, so werden von diesen Autoren auch der Anstieg bzw. Abfall verschiedener Serumfermente wie die oben angeführten Symptome für völlig unspezifisch angesehen, als Ausdruck eines "akuten Syndroms" im Rahmen der vegetativen Gesamtumschaltung betrachtet und im Sinne einer unspezifischen Reizantwort des Organismus gedeutet.

Diese Theorie konnte jedoch von BAIER und MÜHLER nicht bestätigt werden. Beide Untersucher konnten durch Versuche feststellen, dass die Fermentaktivitätserhöhungen im Rahmen der vegetativen Gesamtumschaltung - wenn überhaupt - nur von sehr untergeordneter Bedeutung sind.

3. Das Verhalten der Serum-Enzym-Aktivitäten bei rheumatischen Erkrankungen.

Die amerikanischen Autoren MASSIE und STAHLMAN untersuchten die Abhängigkeit der S G O T - Erhöhung vom rheumatischen Fieber. Sie fanden, dass eine Erhöhung der S G O T nur dann auftrat, wenn die Patienten gleichzeitig eine akute rheumatische Karditis hatten, jedoch rief diese nicht in allen Fällen eine Erhöhung der S G O T - Aktivität hervor. Ferner zeigte es sich, dass das Verhalten der S G O T oft mit der BSG, dem CRP-Wert (c-reaktives Protein) und dem Antistreptolysin-Titer in Relation zu bringen war. Ähnliche Angaben machen CATTANEO und Mitarbeiter. Diese Untersucher berichten über die Abhängigkeit der Fermentaktivitätsänderung von dem Vorliegen einer Karditis bei rheumatischem Fieber. Die finnischen Untersucher JULKUNEN und Mitarbeiter fanden keine grösseren Abweichungen der mittleren S G O T - Werte bei Fällen von chronischer Polyarthrit. Jedoch waren die G O T - Werte in der Synovialflüssigkeit gegenüber dem Serum deutlich erhöht. Ebenfalls geben GERLACH und KRONSBELN in entzündlichen Gelenkpunktaten Fermenterhöhungen an. Entzündliche Gelenkergüsse bei rheumatischen Erkrankungen zeigten Aktivitätserhöhungen besonders von MDH und Aldolase. HAMMARSTEN et al. fanden bei chronisch-rheumatischen Erkrankungen erniedrigte Cholinesterase-Aktivitäten. Diese waren umso niedriger, je weiter der chronische Gelenkrheismus fortgeschritten war. Entsprechend der Beziehung zwischen Cholinesterase-Aktivität und Eiweissynthese ist erstere in ihren untersuchten Fällen auch erniedrigt. Abweichungen der Aldolaseaktivität vom

Normalwert konnten bei chronischer Polyarthrititis nicht festgestellt werden (GASPARDY et al.)

III. Experimenteller Teil.

1. Untersuchungsmaterial.

Wir untersuchten bei 36 Patienten mit vorwiegend chronisch-rheumatischen Erkrankungen die Aktivität der Glutaminsäure-Oxalessigsäure - Transaminase. Bei 31 Patienten bestimmten wir die Aktivität der Milchsäuredehydrogenase bzw. der Lactatdehydrogenase. Bei 12 Patienten wurde die Fermentaktivität in der Gelenkflüssigkeit bestimmt. Die Fermentbestimmungen wurden jeweils mit der Test-Kombination "Boehringer", Mannheim, durchgeführt. Die Darstellung der Methoden erfolgt nach den Anleitungen der Test-Kombination.

2. Beschreibung der Methoden:

a) Glutaminsäure-Oxalessigsäure-Transaminase - (GOT) Test

Die zur Bestimmung der G O T notwendigen Reagenzien sind folgende:

- 1.) Primäres Kaliumphosphat, KH_2PO_4 , nach SØRENSEN
- 2.) Sekundäres Kaliumphosphat, K_2HPO_4
- 3.) 1 (+)-Asparaginsäure, Natriumsalz
- 4.) α -Ketoglutar Säure, KGS, Natriumsalz
- 5.) Reduziertes Diphosphopyridinnucleotid, DPN-H
- 6.) Äpfelsäuredehydrogenase, AeDH.

Herstellung der Lösungen.

Die im kristallisierten Zustand in den Fläschchen enthaltenen Substanzen werden gelöst und verdünnt.

I.) Phosphat / Asparaginsäure

(0,1 m Phosphatpuffer pH 7,4; $4,2 \cdot 10^{-2}$ m Asparagin)

Phosphat / Asparaginsäure mit Aqua bidest.
vollständig lösen und ad 100 ml verdünnen.

II.) Alpha-Ketoglutar säure

(0,2 m Lösung des Natriumsalzes)

Alpha-Ketoglutar säure mit 3 ml Aqua bidest. lösen.

III.) Reduziertes Diphosphopyridinnucleotid (DPN-H)

($1,2 \cdot 10^{-2}$ m DPN-H)

DPN-H mit 1,5 ml Aqua bidest. lösen.

IV.) Äpfelsäuredehydrogenase (AeDH)

(0,5 mg Enzymprotein im ml)

AeDH (Suspension) unverdünnt verwenden.

Ansetzen des Leerwertes.

Der Leerwert enthält Serum, um die durch das Serum bedingte Lichtabsorption zu eliminieren, aber kein DPN-H und keine AeDH.

also: 2,50 ml Reaktionsgemisch (I)

0,50 ml Serum

Die Messung erfolgt gegen diesen Leerwert.

Ansatz in der 10 mm-Küvette.

2,30 ml Reaktionsgemisch (I)

0,5 ml DPN-H (III)

0,05 ml AcDH (IV)

0,50 ml Serum.

Der Inhalt der 10 mm-Küvette wird gemischt und die Küvette in ein thermokonstantes Wasserbad von 25 ° C gestellt.

Oxalacetat, Pyruvat und andere Substrate des Serums reagieren mit serumeigenen Enzymen unter DPN-H-Verbrauch.

Deshalb erfolgt nach einer Vorinkubation von 15 Minuten die Zugabe von 0,10 ml Alpha-Ketoglutaratsäure (II). Jetzt läuft allein die Transaminase-Reaktion.

1 - 2 Minuten nach KGS-Zugabe Stoppuhr drücken. Es wird jetzt 10 Minuten lang jede zweite Minute die Extinktion bei 366 m μ gegen den Leerwert gemessen.

Die gemessene Extinktionsdifferenz (ΔE) soll nicht grösser als 0,030/Min. sein. wenn nötig, kann das Serum 1 : 5 oder 1 : 10 mit Wasser verdünnt werden.

Berechnung

Nach der Definition von LADUE, WROBLEWSKI und KARMEN ist eine Einheit die Transaminasemenge in 1 ml Serum, die bei 23 ° C im 3 ml-Ansatz die DPN-H-Extinktion bei 340 m μ in 1 Minute um 0,001 ändert.

Folglich ist bei Einsatz von 0,5 ml Serum

$$\Delta E \frac{340}{1 \text{ Min.}} \cdot 1000 \cdot 2 = \Delta E \frac{340}{1 \text{ Min.}} \cdot 2000 = \text{GOT-Einheiten im ml Serum.}$$

Erfolgt die Messung bei 366 m μ , so wird zur Berechnung der

SGOT-Einheiten nach LADUE, WROBLEWSKI und KARGEN gemäß dem Verhältnis der Extinktionskoeffizienten vom DPN-H für 340 bzw. 366 m μ mit 1,89 multipliziert.

Also:

$\Delta E \overset{366}{1 \text{ Min.}} \cdot 2000 \cdot 1,89 = \Delta E \overset{366}{1 \text{ Min.}} \cdot 3780 = \text{GOT-Einheiten im ml Serum.}$

Aus den gemessenen Werten wird der Mittelwert von $\Delta E/\text{Min.}$ gebildet, Davon wird der Mittelwert der Leerwertmessung abgezogen.

Die Normalwerte im Serum sind nach WROBLEWSKI

4 - 44 Einheiten (Mittelwert 22 E).

b.) Milchsäuredehydrogenase - Test (MDH)

Die zur Bestimmung der MDH notwendigen Reagenzien sind folgende:

- 1.) Primäres Kaliumphosphat, KH_2PO_4 , nach SØRENSEN
- 2.) Sekundäres Kaliumphosphat, K_2HPO_4
- 3.) Brenztraubensäure, Na-Salz
- 4.) Reduziertes Diphosphopyridinnucleotid, DPN-H.

Herstellung der Lösungen.

I.) Phosphat/Brenztraubensäure (Ph/BTS)

0,05 m Phosphatpuffer pH 7,6; $5 \cdot 10^{-3}$ m BTS

Phosphat/Brenztraubensäure mit Aqua bidest. vollständig lösen und ad 50 ml verdünnen.

II.) Reduziertes Diphosphopyridinnucleotid

$(5 \cdot 10^{-3} \text{ m DPN-H})$

DPN-H mit 1,5 ml Aqua bidest. vollständig lösen.

Das Ansetzen eines Leerwertes ist nicht nötig. Das Reaktionsgemisch und Serum werden im thermokonstanten Wasserbad auf 25° C erhitzt.

Ansatz in der 10 mm Küvette.

1,95 ml Ph/BTS (I.)

0,05 ml DPN-H (II.)

0,20 ml Serum.

Danach wird die Stoppuhr gedrückt und 5 Minuten lang jede Minute die Extinktion bei 366 m μ abgelesen.

Berechnung.

Nach der Definition von BÜCHER ist eine Enzym-Einheit die Enzymmenge, die bei 25° C die DPN-H-Extinktion bei 366 m μ in 100 sec. um 0,100 ändert (bezogen auf 1 ml und die 10 mm Küvette);

Es ist also im 2,2 ml Ansatz mit 0,2 ml Serum für 60 sec.:

$$\frac{\Delta E^{366}}{0,100} \cdot \frac{100}{60} \cdot \frac{2,2}{0,2} = \Delta E^{366} \cdot 184 \text{ Einheiten/ml Serum.}$$

Die Normalwerte im Serum sind nach BÜCHER bis 5 E.

c.) Lactatdehydrogenase (LDH)-Test.

Die für den LDH-Test notwendigen Reagenzien sind folgende:

- 1.) Primäres Kaliumphosphat, KH_2PO_4 , nach SØRENSEN
- 2.) Sekundäres Kaliumphosphat, K_2HPO_4
- 3.) Na-Pyruvat
- 4.) Reduziertes Diphosphopyridinnucleotid, DPN-H

Herstellung der Lösungen

I.) Phosphat/Pyruvat (Ph/Py)

(0,05 m Phosphatpuffer pH 7,5 ; $3,1 \cdot 10^{-4}$ m Pyruvat)

Phosphat/Pyruvat mit Aqua bidest. vollständig lösen und ad 80 ml verdünnen.

II.) Reduziertes Dihosphopyridinnucleotid (DPN-H)

($8 \cdot 10^{-3}$ m DPN-H).

DPN-H mit 1,5 ml Phosphat-Pyruvat vollständig lösen.

Das Ansetzen eines Leerwertes ist nicht nötig. Das Reaktionsgemisch und Serum werden im thermokonstanten Wasserbad auf 25° C erhitzt.

Ansatz in der 10 mm - Küvette

2,85 ml Ph/Py (I.)

0,05 ml DPN-H (II.)

0,10 ml Serum.

Danach wird sofort die Stoppuhr gedrückt und 5 Minuten lang jede Minute die Extinktion bei 366 m μ abgelesen.

Berechnung:

Gemäß der Definition von WROBLEWSKI und LADUE ist eine Einheit die LDH-Menge in 1 ml Serum, die bei 24 - 27° C im 3 ml - Ansatz die DPN-H-Extinktion bei 340 m μ in 1 Minute um 0,001 ändert.

Es ist also beim Ansatz mit 0,1 ml Serum

$$\Delta E \frac{340}{1 \text{ Min.}} \cdot 10000 = \text{LDH-Einheiten in ml Serum.}$$

Nach WROBLEWSKI und LADUE ist nach dem Verhältnis der Extinktionskoeffizienten von DPN-H für 340 bzw. 366 m μ mit 1,89 zu multiplizieren, sofern die Messung bei 366 m μ erfolgt.

Es ist also:

$$\Delta E \frac{340}{1 \text{ Min.}} \cdot 10000 = \Delta E \frac{366}{1 \text{ Min.}} \cdot 18900 = \text{LDH-Einheiten in ml Serum.}$$

Man bildet auch hier wieder den Mittelwert der gemessenen Extinktionswerte.

Normalwerte im Serum nach WROBLEWSKI: 200 - 500 E.

3.) Eigene Untersuchungen.

a.) Glutaminsäure-Oxaleessigsäure-Transaminase (GOT) im Serum.

Das Krankengut, das in der Klinik für Rheumakranke in Bad Kreuznach den vorgelagten Untersuchungen über die G O T - Aktivität im Serum unterzogen wurde, belief sich auf insgesamt 36 Patienten.

a₁) Vor der weiteren Besprechung der Untersuchungsergebnisse erscheint es zweckmässig, eine kurze Begriffsbestimmung der unten aufgeführten Erkrankungen zu geben.

α) Chronische Polyarthrititis.

α₁) Typische Form.

Die chronische Polyarthrititis stellt eine chronische Allgemeinerkrankung auf der Grundlage einer pathologischen Reaktion des mesenchymalen Gewebes dar. Diese chronische abakterielle Entzündung befällt sowohl Männer als auch Frauen aller Altersklassen. Jedoch ist bei Frauen vom asthenischen Typ und nach Eintritt der Menopause ein gehäuftes Auftreten der Erkrankung zu verzeichnen. Die vordergründigsten Symptome sind in einer symmetrisch auftretenden und proximalwärts fortschreitenden Entzündung der kleinen Extremitätengelenke zu sehen. Der Prozess zeigt einen schleichen- den Beginn, verläuft entweder kontinuierlich oder schubweise, weist unter Umständen gelegentlich geringe Temperaturerhöhungen

auf, fast immer eine Beschleunigung der Blutsenkungsgeschwindigkeit und eine Dysproteinämie. Der Allgemeinzustand der Patienten ist meist in Mitleidenschaft gezogen (VOIT - GAMP, FELLINGER - SCHMID).

α_2) Atypische Form:

Atypische Verlaufsformen der chronischen Polyarthrititis sind dadurch gekennzeichnet, dass der Beginn der chronischen Gelenkerkrankung sowohl schleichend als auch akut sein kann, nicht wie bei der typischen chronischen Polyarthrititis an den kleinen peripheren Gelenken, sondern unter Befall der mittleren Extremitätengelenke - auch monoartikulär - asymmetrisch beginnt und erst später Finger- und Zehengelenke in den Krankheitsprozess mit einbezieht. Hier ist eine klare Diagnose im Beginn der Erkrankung klinisch häufig nicht zu stellen, sondern sie kann erst im weiteren Verlauf der Erkrankung mit ihrer Entwicklung zum Bild der typischen chronischen Polyarthrititis sicher gestellt werden.

β .) Subakute Polyarthrititis.

Im Gegensatz zur schleichend beginnenden typischen und atypischen Form der chronischen Polyarthrititis unterscheiden wir die subakute Polyarthrititis als eine mehr akut beginnende mit mehr oder minder stark beschleunigter BSG einhergehende Arthritis mehrerer Gelenke. Um eine subakute Polyarthrititis handelt es sich, wenn eine die Knie-, Hand-, Fuss- und Ellenbogengelenke bevorzugende Arthritis bis zu einem Jahr bereits besteht und eine hohe Krankheitsaktivität aufweist. (Auf den Begriff der Aktivität einer rheumatischen

Erkrankung wird unten eingegangen). Eine subakute Polyarthritiis stellt nicht selten die Anfangsphase einer chronischen Polyarthritiis oder auch gelegentlich einer Spondylitiis ankylopoetica dar.

7.) Spondylitiis ankylopoetica.

Die Spondylitiis ankylopoetica ist eine Wirbelsäulenerkrankung, die aufgrund eines chronisch-entzündlichen rheumatischen Prozesses mit einer Verknöcherung der Bandscheiben und des die Wirbelsäule umgebenden Gewebes einhergeht und zu einer knöchernen Ankylose der Ileosacralfugen und der kleinen Wirbelgelenke führt. In aktiven Phasen ist der Allgemeinzustand herabgesetzt. Es bestehen Gewichtsabnahme, erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit und zuweilen leichte Anämie (VOIT - GAMP, TICAY - SEIDEL - HEIDELMANN).

8.) Chronische Oligarthritiis.

Unter chronischer Oligarthritiis wird eine schleichend beginnende chronisch rheumatische Entzündung verstanden, wobei jedoch nur wenige Gelenke in den Krankheitsprozess einbezogen sind.

9.) Degenerative Erkrankungen des Bewegungsapparates.

Während den entzündlichen Rheumatismusformen eine echte Entzündung des mesenchymalen Gewebes zugrunde liegt, sind die degenerativen Erkrankungen des Bewegungsapparates Ausdruck einer primär regressiven Veränderung des mesenchymalen Gewebes mit Abnahme der elastischen Fasern des Stütz- und Bindegewebes und

Schwund des Wassergehaltes des bradytrophen Gewebes. Diese Erkrankungen gehen mit den klinischen Bildern der Arthrosen, Spondylosen und Osteochondrosen einher. Ansatzpunkt und Sitz der Erkrankung ist das Knorpelgewebe (TICHY - SEIDEL - HEIDELMANN). - Patienten mit rheumatischem Fieber sind in unserem Untersuchungsmaterial nicht enthalten, ebenfalls nicht Patienten mit bakteriellen Arthritiden.

a₂) Zur Aktivität eines rheumatischen Prozesses (VOIT u. GAMP).

Es erscheint angebracht, bei der Begriffsbestimmung einiger rheumatischer Krankheitsformen eine kurze Darstellung der wichtigsten Kriterien, die zur Begriffsbestimmung der Aktivität eines rheumatischen Prozesses notwendig erscheinen, zu bringen:

Als inaktiv bezeichnen wir einen chronisch-rheumatischen Prozess, wenn der Patient im Verlauf der Erkrankung keine Allgemeinsymptome wie Gewichtsabnahme oder Fieber aufweist, wenn keine neuen Gelenke betroffen sind und keine extra-artikulären Manifestationen aufgetreten sind. Entzündliche Gelenksymptome fehlen. Die BSG ist meistens niedriger als 10 - 20 mm. Ebenfalls besteht keine Zunahme der Röntgensymptome.

Bei wenig aktiven Prozessen fehlen ebenfalls die Allgemeinsymptome, der Befall neuer Gelenke und extraartikuläre Manifestationen. Geringe entzündliche Gelenksymptome sind nachweisbar. Die BSG ist meist wenig beschleunigt. Eventuell kann eine geringe Zunahme der Röntgensymptome festgestellt werden.

Ein mässig aktiver chronischer rheumatischer Prozess ist gekenn-

zeichnet durch geringe Ausprägung der Allgemeinsymptome. Der Krankheitsprozess kann sich durch Befall neuer Gelenke in weiterer Ausdehnung befinden. Einige Gelenke zeigen mässig starke entzündliche Veränderungen, worauf auch eine mässige Beschleunigung der BSG, meist zwischen 20 und 60 mm in der ersten Stunde, hindeutet. Eine Zunahme der Röntgensymptome kann eventuell erfolgt sein. Im Gefolge eines aktiven Prozesses treten ausgeprägte Allgemeinsymptome hervor. Die Entwicklung des rheumatischen Prozesses ist durch Ausdehnung auf weitere Gelenke und durch neue extra-artikuläre Manifestationen fortgeschritten. Viele Gelenke sind von ausgeprägten entzündlichen Veränderungen betroffen, in deren Verlauf die Blutsenkungsgeschwindigkeit vielfach auf 60 - 80 mm und noch höher ansteigt. Die Röntgensymptome haben deutlich zugenommen.

Die Anzahl von 36 Patienten, bei denen die G O T - Aktivität im Serum gemessen wurde, gliederte sich in

- 23 Patienten, die an chronischer Polyarthrititis litten,
- 3 Patienten, die an einer subakuten Polyarthrititis erkrankt waren,
- 3 Patienten, bei denen ein Zustand nach subakuter Polyarthrititis bestand,
- 2 Patienten, die eine Spondylitis ankylopoetica hatten,
- 2 Patienten, bei denen die Diagnose "chronische Oligarthrititis" gestellt worden war und
- 3 Patienten, die wegen degenerativer Erkrankungen des Bewegungsapparates in stationärer Behandlung standen.

Wir konnten weder bei den entzündlichen, noch bei den degenerativen Erkrankungen eine Erhöhung der G O T - Aktivität im Serum feststellen. Die ermittelten Werte sind in der nachstehenden Tabelle zusammengefasst.

Tabelle 1

Name	Diagnose	Aktivitäts- grad	SGOT-Aktivität in E/ml
1. Döt.K.	chron. Polyarthrit	aktiv	14,2
2. Köh.K.	chron. Arthrit	aktiv	19,0
	Kniesgelenke, spezi- fische Arthrit nicht sicher auszuschliessen. Nephrose, wahrschein- lich Amyloidose		
3. Kot.E.	chron. Polyarthrit, juvenile Form	aktiv	8,5
4. Mor.U.	chron. Polyarthrit	aktiv	4,7
5. And.G.	chron. Polyarthrit	aktiv	15,1
6. Stre.A.	chron. Polyarthrit	mässig aktiv	7,1
7. Kac.E.	chron. Polyarthrit	mässig aktiv	8,1
8. Gau.J.	chron. Polyarthrit	mässig aktiv	17,0
9. Tas.G.	chron. Polyarthrit	mässig aktiv	15,0
10. Lin.J.	chron. Polyarthrit	mässig aktiv	14,2
11. Som.H.	chron. Polyarthrit	mässig aktiv	14,0
12. Ohl.H.	chron. Polyarthrit	mässig aktiv	40,0
13. Wut.J.	chron. Polyarthrit	mässig aktiv	14,0
14. Ger.I.	chron. Polyarthrit	wenig bis	36,0
15. Sör.R.	chron. Polyarthrit	mässig aktiv	22,7
16. Pop.M.	chron. Polyarthrit	wenig aktiv	13,6
17. Wan.M.	chron. Polyarthrit	wenig aktiv	29,1
18. Kal.O.	chron. Polyarthrit	wenig aktiv	18,0
19. Koc.W.	chron. Polyarthrit	wenig aktiv	15,0
20. Vog.W.	chron. Polyarthrit	wenig aktiv	12,0
21. Lud.U.	atypisch chron. Polyarthrit	wenig aktiv	13,6
22. Vos.K.	chron. Polyarthrit mit Befall der W.S.	wenig aktiv	12,3
23. Let.C.	atypische chron. Polyarthrit	wenig aktiv	17,0
24. Wol.P.	atypische chron. Polyarthrit	wenig aktiv	11,0
25. Kun.E.	subakute Polyarthrit, wahrscheinlich chron. Polyarthrit im Anfangsstadium	aktiv	14,4

Name	Diagnose	Aktivitäts- grad	SGOT-Aktivität in E/ml
26. Sch.O.	rezidivierende, subakute Polyarthrititis	aktiv	9,0
27. Mer.H.	subakute Polyarthrititis rheumatica, Verdacht auf chron. Polyarthrititis im anfangsstadium	aktiv	18,0
28. Mül.B.	Zustand nach subakuter Polyarthrititis, fraglich beginnende chron. Poly- arthrititis	wenig aktiv	12,0
29. Bra.A.	Zustand nach subakuter Polyarthrititis, fraglich beginnende chron. Poly- arthrititis	mässig aktiv	8,5
30. Wil.A.	Restbeschwerden nach sub- akuter Polyarthrititis, chron. Hepatopathie nach Hepatitis	nicht aktiv	7,9
31. Str.H.	Spondylitis ankylopoetica	aktiv	9,5
32. Min.F.	Spondylitis ankylopoetica	mässig aktiv	16,0
33. End.A.	chron. Oligarthrititis, Zu- stand nach Synovektomie des rechten Kniegelenkes	wenig aktiv	17,0
34. Leh.R.	Degenerative Veränderungen der HWS, Polyarthrose der Fingergelenke		13,0
35. Die.W.	Polyarthrose der Fingerge- lenke, Bandscheibendegene- ration der LWS		6,0
36. Mül.E.	Cervico-cephales Syndrom, Verdacht auf Bandscheiben- degeneration der HWS		7,0

b) Milchsäuredehydrogenase (MDH)- bzw. Lactatdehydrogenase (LDH)-
Aktivität im Serum.

Bei insgesamt 31 Patienten stellten wir Messungen über die MDH- bzw. (nach der kürzlich erfolgten Umbenennung) LDH-Aktivität im Serum an.

Von diesen 31 Patienten litten

- 21 an chronischer Polyarthrits,
- 2 an einer subakuten Polyarthrits rheumatica mit Verdacht auf beginnende chronische Polyarthrits,
- 2 an subakuter Polyarthrits mit Verdacht auf beginnende chronische Polyarthrits oder Spondylitis ankylopoetica,
- 1 an rezidivierender subakuter Polyarthrits,
- 1 an chronischer Oligarthrits,
- 2 an Zustand nach subakuter Polyarthrits,
- 1 an Spondylitis ankylopoetica,
- 1 an degenerativen Veränderungen der Wirbelsäule.

Wir konnten auch hier in keinem Fall eine Steigerung der Ferment-Aktivitäten über die Normwerte hinaus feststellen (s. Tabelle 2).

Tabelle 2

Name	Diagnose	Aktivitäts- grad	MDA-Aktivität
1. Döt. K.	chron. Polyarthritiſ	aktiv	2,6
2. Päf. J.	chron. Polyarthritiſ	mässig aktiv	1,8
3. Gau. J.	chron. Polyarthritiſ	mässig aktiv	2,8
4. Tas. G.	chron. Polyarthritiſ	mässig aktiv	2,5
5. Lin. J.	chron. Polyarthritiſ	mässig aktiv	2,0
6. Sör. R.	chron. Polyarthritiſ	mässig aktiv	5,2
7. Tro. M.	chron. Polyarthritiſ	wenig aktiv	4,7
8. Let. C.	chron. Polyarthritiſ, atypisch	wenig aktiv	4,9
9. Lud. U.	chron. Polyarthritiſ, atypisch	wenig aktiv	3,8
10. Mer. H.	Subakute Polyarthritiſ rheumatica, Verdacht auf beginnende chron. Poly- arthritiſ	aktiv	3,7
11. Vos. K.	chron. Polyarthritiſ mit Befall der WS	wenig aktiv	4,0
12. Cal. R.	Subakute Polyarthritiſ, Verdacht auf beginnende chron. Polyarthritiſ oder Spondylitiſ ankylopoetica	wenig aktiv	3,3
13. Kun. E.	Subakute Polyarthritiſ rheumatica, Verdacht auf beginnende chron. Poly- arthritiſ	aktiv	3,2
14. Kon. H.	Subakute Polyarthritiſ, Verdacht auf beginnende chron. Polyarthritiſ oder Spöndylitiſ ankylopoetica	aktiv	3,5
15. End. A.	Chron. Oligarthritiſ, Zu- ſtand nach Synovektomie deſ rechten Kniegelenkeſ	wenig aktiv	3,6
16. Plü. H.	Degenerative Veränderungen der Wirbelſäule		1,2

Name	Diagnose	Aktivi- tätsgrad	LDH-Aktivi- tät
17. Köh. K.	Chron. Arthritis beider Kniege- lenke, spez. Arthritis nicht sicher auszuschliessen, Nephrose, wahrscheinlich Amyloidose	aktiv	264
18. Ket. E.	chron. Polyarthritits, juvenile	aktiv	153
19. Ohl. H.	chron. Polyarthritits	mässig aktiv	378
20. Wut. J.	chron. Polyarthritits	mässig aktiv	223
21. Ger. I.	chron. Polyarthritits	wenig bis mässig aktiv	268
22. Som. H.	chron. Polyarthritits	wenig aktiv	264
23. Wan. M.	chron. Polyarthritits	wenig aktiv	196
24. Kal. O.	chron. Polyarthritits	wenig aktiv	304
25. Koc. W.	chron. Polyarthritits	wenig aktiv	247
26. Vog. W.	chron. Polyarthritits	wenig aktiv	189
27. Wol. P.	atypische chron. Polyarthritits	wenig aktiv	141
28. Mül. B.	Zustand nach subakuter Poly- arthritits, fraglich beginnende chron. Polyarthritits	wenig aktiv	164
29. Bra. A.	Zustand nach subakuter Poly- arthritits, fraglich beginnende chron. Polyarthritits	mässig aktiv	425
30. Schl.O.	Rezidivierende subakute Poly- arthritits	aktiv	236
31. Min. F.	Spondylitis ankylopoetica	mässig aktiv	238

C) Glutaminsäure-Oxalelessigsäure-Transaminase- und Milchsäuredehydrogenase-bzw. Lactatdehydrogenase- Aktivität im Serum.

In 26 Fällen bestimmten wir parallel die GOT- und die MDH- bzw. LDH-Aktivität im Serum, um festzustellen, ob eventuell gewisse Gesetzmässigkeiten im Verhältnis der Fermentaktivitätswerte zueinander bestehen. Um einen besseren Überblick zu gewinnen, setzten wir mehr oder minder willkürlich für jedes Ferment einen "unteren Normalbereich" und einen "oberen Normalbereich" fest. So nahmen wir für SGOT den "unteren Normalbereich" für Werte von 4 - 24 E, den "oberen Normalbereich" für Werte zwischen 24 - 44 E an. Die entsprechenden Werte für MDH: bis 2,5 E gleich "unterer Normalbereich" (u.N.) zwischen 2,5 - 5 E gleich "oberer Normalbereich" (o.N.). (Für LDH 200 - 350 E gleich "unterer Normalbereich", 350 - 500 E gleich "oberer Normalbereich").

Wie aus der nachstehenden Tabelle ersichtlich ist, konnte dabei keine sichere Gesetzmässigkeit im Verhältnis der Fermente zueinander gefunden werden.

Tabelle 3

Name	Diagnose	Aktivitätsgrad	SGOT	SGDH
1. Döt. K.	chron. Polyarthrititis	aktiv	14,2(u.N.)	2,6 (o.N.)
2. Gau. J.	chron. Polyarthrititis	mässig aktiv	26,4(o.N.)	2,8 (o.N.)
3. Tas. G.	chron. Polyarthrititis	mässig aktiv	15,0 (u.N.)	2,5 (o.N.)
4. Lin. J.	chron. Polyarthrititis	mässig aktiv	14,2 (u.N.)	2,0 (u.N.)
5. Sör. R.	chron. Polyarthrititis	mässig aktiv	22,7(u.N.)	6,2 (o.N.)
6. Let. C.	chron. Polyarthrititis atypisch	wenig aktiv	17,0(u.N.)	4,9 (o.N.)
7. Lud. U.	chron. Polyarthrititis atypisch	wenig aktiv	13,6(u.N.)	3,7 (o.N.)
8. Vos. K.	chron. Polyarthrititis mit Befall der WS	wenig aktiv	12,3(u.N.)	4,0 (o.N.)
9. Kun. E.	subakute Polyarthrititis, wahrscheinlich chron. Polyarthrititis im Anfangsstadium	aktiv	14,4(u.N.)	3,2 (o.N.)
10. Mer. H.	subakute Polyarthrititis rheumatica, Verdacht auf chron. Polyarthrititis im Anfangsstadium	aktiv	18,9(u.N.)	3,7 (o.N.)
11. End. A.	chron. Oligarthrititis, Zustand nach Synovektomie d. rechten Kniegelenkes	wenig aktiv	17,0(u.N.)	3,6 (o.N.)
12. Köh. K.	chron. Arthritis beider Kniegelenke, spez. Arthritis nicht sicher auszuschliessen. Nephrose, wahrscheinlich Amyloidose	aktiv	19,0(u.N.)	264 (u.N.)
13. Kot. E.	juvenile chron. Polyarthrititis	aktiv	8,5(u.N.)	153 (u.N.)
14. Ohl. H.	chron. Polyarthrititis	mässig aktiv	40,0(o.N.)	378 (o.N.)
15. Wut. J.	chron. Polyarthrititis	mässig aktiv	14,0(u.N.)	223 (u.N.)
16. Ger. I.	chron. Polyarthrititis	wenig bis mässig aktiv	36,0(o.N.)	268 (u.N.)

Name	Diagnose	Aktivitäts- grad	SGOT	SLDH
17. Wan. M.	chron. Polyarthrititis	wenig aktiv	29,1(o.N.)	196(u.N.)
18. Som. H.	chron. Polyarthrititis	wenig aktiv	14,0(u.N.)	264(u.N.)
19. Kal. O.	chron. Polyarthrititis	wenig aktiv	18,0(u.N.)	304(u.N.)
20. Koc. W.	chron. Polyarthrititis	wenig aktiv	15,0(u.N.)	247(u.N.)
21. Vog. W.	chron. Polyarthrititis	wenig aktiv	12,0(u.N.)	189(u.N.)
22. Wol. P.	atypische chron. Poly- arthrititis	wenig aktiv	11,0(u.N.)	141(u.N.)
23. Schl. O.	rezidivierende sub- akute Polyarthrititis	aktiv	9,0(u.N.)	236(u.N.)
24. Bra. A.	Zustand nach subaku- ter Polyarthrititis, fraglich beginnende chron. Polyarthrititis	mässig aktiv	8,5(u.N.)	425(o.N.)
25. Mül. B.	Zustand nach subaku- ter Polyarthrititis, fraglich beginnende chron. Polyarthrititis	wenig aktiv	12,0(u.N.)	164(u.N.)
26. Min. F.	Spondylitis ankylo- poetica	mässig aktiv	16,0(u.N.)	283(u.N.)

d) Fermentaktivitäten in Gelenkpunktaten :

In einer weiteren Versuchsreihe bestimmten wir bei insgesamt 12 Patienten die Fermentaktivitäten von GOT und MDH bzw. LDH in Kniegelenkpunktaten und ermittelten gleichzeitig die Serumaktivitäten der betreffenden Fermente. Im Gegensatz zu den stets im Normalbereich liegenden Serumaktivitäten waren die Fermentaktivitäten in den Punktaten in vielen Fällen mehr oder minder deutlich erhöht. Es zeigte sich, dass die MDH- bzw. LDH-Aktivität in den Punktaten häufiger erhöht war als die GOT-Aktivität.

In den untersuchten Gelenkpunktaten bestimmten wir die Zellzahl und differenzierten die Zellen im Ausstrich. Wir fanden dabei bei einer Mindestzellzahl von 5000 pro ccm sowie höheren Zellzahlen pro ccm auch regelmässig eine Erhöhung der MDH- bzw. LDH-Werte im Punktat.

Eine sichere Korrelation zwischen Zellzahl und den Aktivitäten sämtlicher gemessener Fermente sowie eine Korrelation zwischen Zellart und Fermentaktivität war jedoch nicht zu erbringen.

Von besonderer Bedeutung erschien uns die Frage, inwieweit die Höhe der Fermentaktivität übereinstimmt mit der klinischen Aktivitätsdiagnose.

Wie aus der nachstehenden Tabelle zu entnehmen ist, konnten wir auch hier keine sichere Gesetzmässigkeit feststellen.

Tabelle 4

Name	Diagnose	Akti- vitäts- grad	BSG	Serum		Punktat		Serum		Punktat	Zellzahl pro cmm	Segment- kernige Granulo- zyten	Lympho- zyten
				MDH	MDH	MDH	GOT	GOT	GOT	GOT			
1. Döt. K.	chron. Polyarthrit	aktiv	89/108	2,6	110,0	14,2	117,0	17300	73 %	27 %			
2. Gau. J.	chron. Polyarthrit	mässig aktiv	98/116	2,0	121,0	17,0	64,3	5000	48 %	52 %			
3. Tas. G.	chron. Polyarthrit	mässig aktiv	89/119	2,5	148,6	15,0	37,8	5000	92 %	8 %			
4. Lin. J.	chron. Polyarthrit	mässig aktiv	69/97	2,0	150,0	14,2	22,7	5600	88 %	12 %			
5. Sör. R.	chron. Polyarthrit	mässig aktiv	47/73	5,2	7,4	22,7	25,4	1200	43 %	57 %			
6. Let. C.	chron. Polyarthrit atypisch	wenig aktiv	7/18	4,9	8,3	17,0	12,8	2500	4 %	96 %			
7. Mer. H.	Subakute Polyarthri- tis rheumatica, Ver- dacht auf chron. Polyarthrit im An- fangsstadium	aktiv	39/56	3,7	75,6	19,9	82,8	6000	18 %	82 %			
8. End. A.	chron. Oligarthrit, wenig Zustand nach Synovektom- ie des rechten Knie- gelenkes	aktiv	6/14	3,6	3,5	17,0	40,1	4500	41 %	55 %			

Name	Diagnose	Aktivitäts-grad	Serum			Punktat Serum			Punktat Zellsahl		Segment-kernige Granulozyten	Lymphozyten
			BSG	IDH	LDE	GOT	GOT	pro oma	GOT	pro oma		
9. Köh. K.	Chron. Arthritis beider Kniegelenke, spezifische Arthritis nicht sicher ausgeschlossen, Nephrose, wahrscheinlich Amyloidose	aktiv	126/138	264	699	19,0	17,0	25500	17,0	25500	87 %	13 %
10. Kot. E.	juvenile chron. Polyarthritis	aktiv	39/72	153	226	8,5	9,0	20000	9,0	20000	50 %	50 %
11. Sas. L.	chron. Polyarthritis	mässig aktiv bis aktiv	65/100	-	774	-	19,0	17000	19,0	17000	95 %	5 %
12. Som. H.	chron. Polyarthritis	wenig aktiv	10/34	264	473	14,0	34,0	16000	34,0	16000	50 %	50 %

e) Beziehungen zwischen den gefundenen Fermentaktivitäten und den röntgenologisch erfassbaren Gelenkveränderungen, den Elektrophorese-Werten, dem Gesamteiweißwert und dem Ausfall der CRP-Reaktion.

In einer weiteren Tabelle haben wir bei 10 Patienten die im Serum und in Kniegelenkspunktaten gefundenen Fermentaktivitäten in Beziehung gesetzt zu den röntgenologisch erfassbaren Gelenkveränderungen, wobei sich die Röntgenbefunde auf die Finger- und Zehengelenke, nicht aber auf die Kniegelenke beziehen (s. Tabelle 5).

Wie aus der Tabelle 5 hervorgeht, besteht zwischen der Höhe der MDH-(LDH)- bzw. GOT-Aktivitäten im Gelenkpunktat bzw. im Serum keine fassbare Beziehung zu den röntgenologisch nachweisbaren Gelenkveränderungen.

Ferner verglichen wir bei 7 Patienten die Werte der Fermentaktivitäten im Serum und im Kniegelenkspunktat mit den Elektrophorese-Werten, dem Gesamteiweißwert und dem Verhalten des C-reaktiven Proteins (CRP) im Serum (s. Tabelle 6).

Auch bei den Elektrophoresewerten, dem Gesamteiweißwert und der CRP-Reaktion im Serum konnten wir keinen sicheren Zusammenhang zwischen diesen Werten und den von uns gemessenen Fermentaktivitäten finden.

Schliesslich konnten wir noch in einem Fall mehrfach die Fermentaktivität im Kniegelenkspunktat unter einer Behandlung mit intraartikulären Injektionen von Prednisolon untersuchen.

Gauch, J., 55 Jahre. Der Patient bot das Bild einer z.Z. mässig aktiven chronischen Polyarthrit. Das linke Kniegelenk war erheblich angeschwollen, und es war ein Erguss nachweisbar. Die BSG betrug 98/116 mm n.W. Die Eiweißlabilitätsteste lagen im Normbereich. Im Elektrophoresediagramm bestand eine mässige Vermehrung der Gammaglobuline (26,4 rel.%). Die CRP-Reaktion war stark positiv. Der Patient wurde oral mit Acidum acetylosalicylicum, Resochin und Prednison behandelt. Die Anfangsdosis lag bei 3 g Acidum acetylosalicylicum, 0,25 g Resochin und 10 mg Prednison. Als Erhaltungsdosis bekam der Patient 0,25 g Resochin und 7,5 mg Prednison. Das linke Knie wurde während 3 Wochen mehrmals punktiert, und in die Gelenkhöhle wurden jeweils 25 mg Prednisolon injiziert. Das Punktat wurde auf GOT- und MDH-Aktivität untersucht. Gleichzeitig wurden die Fermentaktivitäten im Serum bestimmt (s.Tab.8).

Tabelle 8

Tage	Serum		Punktat		BSG	Injektionen
	MDH	GOT	MDH	GOT		
1. Tag	2,0	17,0	121,0	64,3	88/113	25 mg Prednisolon
4. Tag	2,8	26,4	132,0	58,7	68/110	25 mg Prednisolon
6. Tag	3,2	23,7	6,1	32,0	66/99	25 mg Prednisolon
11. Tag	2,4	17,0	6,8	15,1	51/77	25 mg Prednisolon
20. Tag	1,8	15,1	2,6	20,0	41/65	25 mg Prednisolon

Bei dieser Untersuchung zeigte sich, dass die Fermentaktivität der GOT und MDH in der Gelenkflüssigkeit unter der Prednisolon-Therapie innerhalb von 20 Tagen zur Norm zurückging.

Tabelle 5

Name	Diagnose	Röntgenbefunde				Serum MDH	Punktat		Punktat GOT
		Aktivi- täts- grad	Osteo- porose	Usuren	Gelenk- spalt- verschmä- lerung		MDH	Serum GOT	
1. Döt. K.	chron. Polyarthrit	aktiv	+	+	ø	2,6	110,0	14,2	117,0
2. Gau. J.	chron. Polyarthrit	mässig aktiv	ø	+	+	2,0	121,0	17,0	64,3
3. Tas. G.	chron. Polyarthrit	mässig aktiv	+	ø	+	2,5	148,6	15,0	37,8
4. Lin. J.	chron. Polyarthrit	mässig aktiv	+	+	+	2,0	150,0	14,2	22,7
5. Let. C.	chron. Polyarthrit atypisch	wenig aktiv	ø	+	+	4,9	8,3	17,0	12,8
6. Mer. H.	subakute Polyarthri- tis rheumatica, Ver- dacht auf chron. Poly- arthrit im Anfangs- stadium	aktiv	ø	ø	ø	3,7	75,6	19,9	82,8
7. Köh. K.	chron. Arthritis bei- der Kniegelenke, spe- zifische Arthritis nicht sicher auszu- schliessen, Nephrose, wahrscheinlich Amyloidose	aktiv	+	+	ø	LDH	LDH	GOT	GOT
						264	699	19,0	17,0
8. Kot. E.	juvenile chronische Polyarthrit	aktiv	+	+	+	153	226	8,5	9,0

Name	Diagnose	<u>Röntgenbefunde</u>				<u>Serum</u>		<u>Punktat</u>		<u>Serum</u>		<u>Punktat</u>	
		Aktivi- täts- grad	Osteo- porose	Usuren	Gelenk- spalt- verschmä- lerung	LDH	GOT	LDH	GOT	LDH	GOT	LDH	GOT

9. Sas.I.	chron.Polyarthrit	mässig bis aktiv	ø	+	+	-	-	774	-	-	-	19,0	19,0
10. Som.H.	chron.Polyarthrit	wenig aktiv	+	ø	ø	264	14,0	473	14,0	473	14,0	34,0	34,0

Tabelle 6

Name	Diagnose	Aktivitäts- grad	Gesamt- eiweiß	Elektro- phorese	CRP	Serum kDu	Punktst ADH	Serum GOT	Funktiel GOT
1. Döt.K.	chron.Polyarthrit	aktiv	6,43 g %	Albumine 49,4 rel. % α1-Globuline 6,4 rel. % α2- " 12,9 rel. % β- " 11,3 rel. % γ- " 20,0 rel. %	++	2,6	110,0	14,2	117,0
2. Gau.J.	chron.Polyarthrit	mäßig aktiv	6,6 g %	Albumine 55,3 rel. % α1-Globuline 3,2 rel. % α2- " 6,7 rel. % β- " 10,7 rel. % γ- " 24,1 rel. %	++	2,0	121,0	17,0	64,3
3. Let.C.	chron.Polyarthrit atypisch	wenig aktiv	6,84 g %	Albumine 61,1 rel. % α1-Globuline 3,7 rel. % α2- " 5,9 rel. % β- " 9,3 rel. % γ- " 20,0 rel. %	Ø	4,9	8,3	17,0	12,8
4. Mer.H.	subakute Polyarthri- tis rheumatica, Ver- dacht auf chron. Polyarthrit im An- fangsstadium	aktiv	6,77 g %	Albumine 50,4 rel. % α1-Globuline 4,7 rel. % α2- " 7,6 rel. % β- " 15,3 rel. % γ- " 22,0 rel. %	++	3,7	75,6	19,9	82,8

Name	Diagnose	Aktivitätsgrad	Gesamteiweiß		Elektrophorese	CRP	Serum NDE	Punktat MDE	Serum GOT	Punktat GOT
5.	Sör.E. chron.Polyarthritıs	mässig aktiv	6,77 g %		Albumine α_1 -Globuline α_2 - β - γ -	+ .	5,2	7,4	22,7	25,4
					51,7 rel.% 4,4 rel.% 7,8 rel.% 10,9 rel.% 25,2 rel.%					
6.	Köh.K. chron.Arthritis bei-der Kniegelenke, spezifische Arthritis nicht sicher auszu-schliessen, Nephrose, wahrscheinlich Amyloidose	aktiv	4,12 g %		Albumine α_1 -Globuline α_2 - β - γ -	++	LDH 264	LDH 699	GOT 19,0	GOT 17,0
					11,7 rel.% 3,9 rel.% 35,0 rel.% 17,9 rel.% 31,5 rel.%					
7.	Kot.E. juvenile chron.Poly-arthritis	hochaktiv	6,35 g %		Albumine α_1 -Globuline α_2 - β - γ -	++	153	226	8,5	9,0
					54,4 rel.% 3,8 rel.% 12,2 rel.% 10,0 rel.% 19,6 rel.%					

IV. Diskussion der Versuchsergebnisse

Nachdem amerikanische Autoren (MASSIE, STALLMAN) bei Fällen von rheumatischem Fieber, das mit einer Karditis einherging, Erhöhungen der GOT-Aktivität im Serum gefunden hatten und Beziehungen zwischen der SGOT-Aktivität und der BSG, dem CRP-Wert und dem Antistreptolysintiter feststellten und diese Untersuchungsergebnisse durch CATTANEO und Mitarbeiter bestätigt wurden, lag die Frage nahe, ob es auch bei chronisch rheumatischen Prozessen zu einer Erhöhung der Fermentaktivitäten im Serum kommt und ob die eventuell festzustellenden Aktivitätserhöhungen in Beziehung stünden zur klinischen Aktivität des rheumatischen Prozesses. Uns interessierte die Fragestellung, ob es möglich sei, durch eine Bestimmung der Aktivität von Serumfermenten ein verlässliches Aktivitätskriterium für einen chronisch rheumatischen Prozess zu bekommen. Finnische Untersucher (JULKUNEN und Mitarbeiter) hatten bereits Untersuchungen über die SGOT-Aktivität bei Patienten mit einer chronischen Polyarthritiden durchgeführt und dabei keine signifikanten Abweichungen der SGOT-Werte von der Norm gefunden. Wir nahmen neben der Bestimmung der SGOT-Aktivität auch die Bestimmung der SMDH-Aktivität in unser Versuchsprogramm auf und erweiterten dieses Programm dahingehend, dass wir nach Möglichkeit gleichzeitig die Aktivitäten dieser Fermente auch im Gelenkpunktat bestimmten. Wie aus unseren oben zusammengefassten Untersuchungsergebnissen hervorgeht, kommt es bei chronischen Polyarthritiden weder zu einer Steigerung der GOT-Aktivität, noch der MDH-Aktivität im Serum, ganz gleich, ob es sich um wenig aktive oder stärker aktive Formen der chronischen Polyarthritiden handelt. Wir können also in Be-

zug auf die SGOT-Aktivität das Untersuchungsergebnis der oben zitierten finnischen Autoren bestätigen und dieses Untersuchungsergebnis dahingehend ergänzen, dass auch die SMDH-Aktivität bei der chronischen Polyarthrititis nicht über den Normalbereich hinaus erhöht ist.

Hatte sich also aus dem Untersuchungsergebnis über die Fermentaktivitäten im Serum kein Aktivitätskriterium für die chronische Polyarthrititis ableiten lassen (s.Tab.1 - 3), so war nun zu untersuchen, ob die Fermentaktivitäten im Gelenkpunktat mit dem klinischen Aktivitätsgrad einer chronischen Polyarthrititis in Zusammenhang gebracht werden konnten. Die zitierten finnischen Autoren hatten bereits festgestellt, dass die GOT-Werte in der Synovialflüssigkeit gegenüber dem Serum deutlich erhöht sind. GERLACH und KRONSBELN hatten in Gelenkergüssen bei rheumatischen Erkrankungen Aktivitätserhöhungen besonders von MDH und Aldolase gefunden. Im Gegensatz zu den stets im Normalbereich liegenden Serumaktivitäten waren auch bei unseren Untersuchungen die Fermentaktivitäten in den Punktaten in vielen Fällen mehr oder minder deutlich erhöht. Wir stellten dabei fest, dass die MDE-Aktivität in den Punktaten häufiger erhöht war als die GOT-Aktivität. Die Frage jedoch, ob die Höhe der Ferment-Aktivität in Gelenkpunktaten übereinstimmt mit der klinischen Aktivitätsdiagnose der chronischen Polyarthrititis, mussten wir ebenfalls verneinen (s.Tab.4). Auch fanden wir keinen gesetzmässigen Zusammenhang zwischen Fermentaktivität und Zellzahl im Punktat, Fermentaktivität und Zellart (s.Tab.4), Fermentaktivität und röntgenologisch fassbarer Gelenkveränderung (s.Tab.5), Fermentaktivität und CRP-Wert, Fermentaktivität und Elektrophorese-Werten

sowie Fermentaktivität und BSG (s.Tab.6). Wir können daher sagen, dass die von MASSIE und STAHLMAN bei rheumatischem Fieber mit Kardiitis gefundenen Zusammenhänge zwischen SGOT und BSG bzw. CRP für die chronisch-rheumatischen Erkrankungen in unserem Untersuchungsgut nicht zu bestätigen waren.

Von besonderem Interesse erscheint uns die Frage, wie sich die Erhöhungen der Fermentaktivität in den Punktaten bei normaler Aktivität der gleichen Fermente im Serum erklären lassen.

Was die Synovialmembran im Hinblick auf ihre Permeabilitätsverhältnisse angeht, so wissen wir schon seit längerer Zeit, dass beispielsweise intravenös injiziertes Jod im Zeitraum von einer Stunde in den intraartikulären Raum übertritt, was für die Durchlässigkeit der Synovialmembran für molekulardisperse Substanzen spricht. Aus der Beobachtung, dass die Wassermann-Reaktion auch mit Gelenkflüssigkeit positiv ausfällt, geht die Tatsache hervor, dass die Synovialmembran auch einen Übertritt von Eiweißmolekülen in den Gelenkraum gestattet (RICHTERICH).

Das Gleiche geht aus den Untersuchungen von GAMP hervor, wonach bei Arthrosen und entzündlichen Gelenkerkrankungen der Anteil der Albumine in der Synovia grösser ist als im Serum.

Was jedoch die Ursache der erheblichen Fermentaktivitätserhöhung in den Gelenkpunktaten bei entzündlichen rheumatischen Gelenkergüssen angeht, so sind wir wie GERLACH und KRONSBEEIN der Ansicht, dass die Ursache in dem Entzündungsgeschehen liegt und dass die Fermente aus den entzündlich geschädigten und abgeschilferten Zellen der Synovialmembran vermehrt austreten. Diese Deutung erhält in der Beobachtung eine Stütze, dass die intraartikuläre Corticoid-Therapie und die damit zusammenhängende Erniedrigung der Fermentaktivität im

Punktat bei gleichbleibender Serum-Fermentaktivität als ein lokaler Effekt anzusehen ist, indem durch die Therapie die Arthritis bzw. Synovitis abklingt und damit auch die Fermentaktivität im Punktat abnimmt. Wie nämlich aus Tabelle 8 zu ersehen ist, fielen die Fermentaktivitäten der GOT und MDH in der Gelenkflüssigkeit unter der lokalen Corticoid-Therapie innerhalb von 20 Tagen zur Norm zurück. Dazu muss einschränkend gesagt werden, dass der Abfall der Fermentaktivitäten erst nach der zweiten Injektion von 25 mg Prednisolon, die innerhalb von 4 Tagen erfolgte, signifikant wurde. Es wäre zu erörtern, ob die zweite im Abstand von 3 Tagen verabfolgte Injektion von 25 mg Prednisolon eine Kumulation hervorrief und dadurch der grössere therapeutische Effekt zustande kam, der Veranlassung zur Senkung der GOT- und besonders der MDH-Aktivität gab. Im Verlauf der intraartikulären Prednisolontherapie fiel die BSG von 88/113 n.W. auf 41/65 n.W. ab, was als Folge des Entzündungsrückganges anzusehen ist. Die in unserem Versuch erhaltenen Ergebnisse dürften die von GERLACH und KRONSBELN vorgetragene Annahme weitgehend bestätigen, da wir ebenfalls zu dem Schluss kamen, dass die intraartikuläre Corticoid-Therapie durch die Unterdrückung des lokalen Entzündungsprozesses den Abfall der intraartikulären Fermentaktivität bedingt, da der Austritt von Fermenten in die freie Gelenkhöhle aus den vorher entzündlich gereizten und in ihrer Permeabilität gestörten Synovialzellen jetzt weniger leicht möglich ist.

V. Zusammenfassung.

Obwohl schon seit 1908 das stärkepaltende Ferment Diastase nach der Methode von FOHLGREN zur Diagnostik von Erkrankungen des Pankreas routinemässig im klinischen Labor untersucht wird, war es bis vor einigen Jahren schlecht möglich, die heute zu rösserer Bedeutung gelangten Fermente wie die Glutaminsäure-Oxalalessigsäure-Transaminase (GOT), Glutaminsäure-Pyruvat-Transaminase (GPT) und die Milchsäuredehydrogenase (MDH), neuerdings Lactatdehydrogenase (LDH) genannt, in den Rahmen der klinischen Diagnostik einzureihen, da ihre Bestimmungsmethoden auf dem umständlichen und zeitraubenden Weg der Papierchromatographie beruhten und dadurch für klinische Laboruntersuchungen nicht geeignet waren. 1954 führten LADUE, WROBLEWSKI und KARLEN eine neue Bestimmungsmethode ein, die auf dem von WARBURG angegebenen "optischen Test" beruht und spektrophotometrische Bestimmungen darstellt. Dabei wird die Aktivität eines Fermentes bzw. die Geschwindigkeit des Umsatzes einer Menge Substrates gemessen.

Im theoretischen Teil unserer Arbeit wurde auf die Wirkungsweise einiger klinisch wichtiger Fermente wie der GOT, GPT, MDH, Aldolase und Cholinesterase eingegangen und ihre Bedeutung im Rahmen der klinischen Diagnostik erläutert. Da diese Fermente auf dem Gebiet der Herz- und Lebererkrankungen besondere Bedeutung erlangt haben, gaben wir diesem speziellen Gebiet einen breiteren Raum. Abschliessend erfolgte ein Überblick über die heute diskutierten

Theorien, die sich mit der Frage nach der Ursache des Fermentanstieges im Serum beschäftigen, und wir gingen über auf das Verhalten der Serum-Enzym-Aktivitäten bei rheumatischen Erkrankungen. Es wurde hierbei von mehreren Autoren bei rheumatischem Fieber öfters eine Erhöhung der SGOT-Aktivität festgestellt, sofern die Patienten gleichzeitig eine rheumatische Karditis hatten. Jedoch war bei Fällen von chronischer Polyarthritits keine Abweichung der mittleren SGOT-Werte festgestellt worden, obwohl die GOT-Werte sowie die Werte von MDH und Aldolase in der Synovialflüssigkeit gegenüber dem Serum deutlich erhöht waren. Auch die Aktivität der Aldolase zeigte bei chronischer Polyarthritits im Serum keine Abweichungen von der Norm, wohingegen bei der Cholinesterase eine Erniedrigung der Ferment-Aktivitäten gefunden worden war.

Im experimentellen Teil der Arbeit erfolgte die Beschreibung der Untersuchungsmethoden. Zunächst wurde eine kurze Begriffsbestimmung der aufgeführten Krankheitsfälle und der für die Diagnostik und für die Aktivitätsbeurteilung verwendeten Kriterien gegeben.

In der ersten Untersuchungsreihe bestimmten wir bei 36 Patienten mit subakuten oder chronischen rheumatischen Erkrankungen die Aktivität der GOT. Wir konnten weder bei den entzündlichen noch bei den degenerativen Erkrankungen eine Erhöhung der GOT-Aktivität im Serum feststellen.

Bei 31 Patienten, bei denen wir die MDH-Aktivität im Serum feststellten, liess sich keine Steigerung der Ferment-Aktivitäten über die Normwerte hinaus feststellen. Wir gingen dabei von der Fragestellung aus, ob es möglich sei, durch die Bestimmung der

Aktivität der Serumfermente ein verlässliches Aktivitätskriterium für einen chronisch-rheumatischen Prozess zu bekommen. Es liess sich jedoch aus dem Untersuchungsergebnis über die Fermentaktivitäten im Serum kein Aktivitätskriterium für den Prozess einer chronischen Polyarthritits ableiten. Bei 26 Patienten bestimmten wir parallel die GOT- und die MDH- bzw. LDH-Aktivität im Serum, um festzustellen, ob Gesetzmässigkeiten im Verhältnis der Fermentaktivitätswerte zueinander bestehen. Eine solche Korrelation konnte jedoch nicht gefunden werden.

Schliesslich bestimmten wir bei insgesamt 12 Patienten die Fermentaktivitäten von GOT und MDH bzw. LDH in entzündlichen Kniegelenkspunktaten und untersuchten gleichzeitig die Serumaktivität der betreffenden Fermente. Es zeigte sich, dass die Ferment-Aktivitäten in den Gelenkergüssen in vielen Fällen mehr oder minder deutlich erhöht waren. Dabei zeigte die MDH bzw. LDH (bei 9 von 12 Fällen) häufiger eine Erhöhung der Ferment-Aktivität im Punktat als die GOT (3 von 12 Fällen).

Wir bestimmten zusätzlich in den untersuchten Gelenkpunktaten die Zellzahl und differenzierten die Zellen im Ausstrich. Es konnte dabei weder eine Korrelation zwischen Zellzahl und Fermentaktivität noch eine Korrelation zwischen Zellart und Fermentaktivität gefunden werden. Ebenfalls liess sich in den Ergüssen kein gesetzmässiger Zusammenhang zwischen Fermentaktivität und röntgenologisch fassbarer Gelenkveränderung, Fermentaktivität und CRP-Reaktion, Fermentaktivität und Elektrophorese-Werten sowie Fermentaktivität und BSG finden.

Obwohl uns die Frage, inwieweit die Höhe der Fermentaktivität in Gelenkergüssen mit der klinischen Aktivitätsbeurteilung übereinstimmt, von besonderer Bedeutung erschien, konnten wir auch hier keine sichere Gesetzmässigkeit feststellen.

Bei der Frage nach der Ursache der Ferment-Aktivitätserhöhung in den Gelenkergüssen kamen wir wie die Autoren GERLACH und KRONSBELN zu dem Schluss, dass das Entzündungsgeschehen das ursächliche Moment darstellt, das heisst, dass die Fermente aus den entzündlich geschädigten und abgeschilferten Zellen der Synovialmembran vermehrt in die Gelenkhöhle austreten. Zur Stütze unserer Ansicht untersuchten wir bei einem Patienten mehrfach die Fermentaktivität im Kniegelenkspunktat unter einer Behandlung mit intraartikulären Injektionen von Prednisolon. Es zeigte sich, dass die Fermentaktivität der GOT und MDH in der Gelenkflüssigkeit unter der Prednisolon-Therapie innerhalb von 20 Tagen zur Norm zurückging. Wir nehmen deshalb an, dass die intraartikuläre Corticoid-Therapie die Unterdrückung des Entzündungsprozesses und dadurch den Abfall der Fermentaktivitäten bedingt, sodass die Fermente aus den vorher entzündlich gereizten und in ihrer Permeabilität gestörten Synovialzellen jetzt weniger leicht in den intraartikulären Raum übertreten können.

Literaturangaben

- 1.) Baier,H., Mühler,H.
Z.Naturforsch. 11/598/1959
- 2.) Beisenherz,G., Boltze,H.J.,
Bücher,Th., Czok,R., Garbade,K.H.,
Meyer-Arendt,E. u.Pfleiderer,G.
- 3.) Benstz,W.
Therapie des Monats 4/126/1958
- 4.) Bruns,F.H.
Clin.chim.acta 2/257/1957
- 5.) Bruns,F., Puls,W.
Klin.Wschr. 27/28/656/1954
- 6.) Cattaneo,R. et al.
Reumatismo 10/366/1958 und Ref.
in Ann.Rheumat.Dis.18/151/1959
- 7.) Fellingner,K., Schmid,J.
Klinik und Therapie des chron.
Gelenkrheumatismus, Wien 1954
- 8.) Forster,G.
Praxis 43/1013/1958
- 9.) Franken,J.H.
Klin.Wschr. 24/1203/1957
- 10.) Gamp,A.
Zehnter internationaler Rheumato-
logen-Kongress, Rom 1961
- 11.) Gáspárdy,G.L. et al.
Zschr.Rheumaforsch.18/455/1959
- 12.) Gerlach,U. und Kronsbein,H.
Klin.Wschr. 11/595/1959
- 13.) Göggel,K.H.
Med.Klin. 21/933/1958
- 14.) Green,D.E.
Biol.Rev.26/410/1951 u.29/330/1954
- 15.) Hammarsten,G. et al.
Acta Rheum.Scand. 5/42/1959
- 16.) Hartmann,F.
Münch.med.Wschr. 18/881/1960
- 17.) Hauss,W.H. und H.J.Leppelmann
Klin.Wschr. 2/65/1957 und
Klin.Wschr. 2/71/1957
- 18.) Hübl,P., Wewalka,F.
Wien.Zschr.inn.Med. 10/424/1958
- 19.) Junker,F.
Therapie des Monats 1/6/1957
- 20.) Julkunen,H. und H.M.Ruutsalo
Ann.Med.Int.Fenn. 47/191/1958
- 21.) Karmen,A., Wróblewski,F., und
LaDue,J.S.
J.clin.Invest. 34/126/1955
- 22.) Karmen,A.
ibid. 34/131/1955
- 23.) Kubowitz,F. und Ott,P.
Biochem.Z. 94/314/1943
- 24.) LaDue,J.S., Wróblewski,F. und
Karmen,A.
Science 120/497/1954
- 25.) Leuthardt,F.
Lehrb.d.physiologischen Chemie,
Berlin 1957
- 26.) Loll,H. und A.Hilscher,
Ärztl.Fortblg. 6,I/304/1958
- 27.) Maiwald,K.-H.
Therapie des Monats 10,II/302/1957
- 28.) Massie,R.W., and M.Stahlman,
AmJ.Dis.Child. 95/469/1958
- 29.) Merten,R., Ess,H.
Ärztl.Fortblg. 7,I/325/1958

- 30.) Richterich, R. Enzymopathologie, Enzyme in Klinik und Forschung, Berlin, Göttingen, Heidelberg 1958
- 31.) Schmidt, E., F.W. Schmidt und E. Wildhirt, Klin. Wschr. 6/280/1958
- 32.) Schmidt, F.W. Méd. et Hyg. 407/438/1958
- 33.) Tichy, H., Seidel, K., Heidelmann, G. Lehrb. d. Rheumatologie, Dresden 1959
- 34.) Voit, K. und A. Gamp, Der Rheumatismus, Stuttgart 1958
- 35.) Warburg, O. Pflügers Arch. Physiol. 154/599/1913
- 36.) Warburg, O. und Christian, W. Biochem. Z. 81/286/1936
- 37.) Weissmann, Ch. Die Bedeutung der Transaminasen für die interne Diagnostik. Inauguraldissertation Zürich 1959
- 38.) Wetzell, H. Med. Klin. 35/1555/1957
- 39.) Wróblewski, F. und LaDue, J.S. Proc. Soc. exp. Biol. N.Y. 90/210/1955
- 40.) Wróblewski, F. und LaDue, J.S. Ann. Int. Med. 45/801/1956

herrn Prof. Dr. med. K. Voit, Direktor der
Medizinischen Klinik Mainz und der Klinik
für Rheumakranke Bad Kreuznach, und Herrn
Privatdozent Dr. med. A. Gamp, Chefarzt der
Klinik für Rheumakranke Bad Kreuznach,
danke ich für die Übernahme des Referates.
Herrn Dr. med. H. Jöckel bin ich für die stete
Hilfsbereitschaft sowohl bei der theoretischen
als auch bei der praktisch-experimentellen Arbeit
zu Dank verpflichtet.

Lebenslauf

Am 12.8.1935 wurde ich als Sohn des Postamtsvorstehers Andreas Bopp und dessen Ehefrau Elisabeth, geb. Stipp, in Waldalgesheim bei Bingen/Rhein geboren. Von September 1941 besuchte ich die Volksschule in Waldalgesheim bis zu meinem Übertritt in die Sexta des Stefan-George-Gymnasiums in Bingen/Rhein im Herbst 1946. Im Februar 1956 legte ich meine Reifeprüfung am dortigen Gymnasium ab. Mit dem Sommersemester 1956 begann ich mein Medizinstudium an der Johannes-Gutenberg-Universität in Mainz, legte am 29.10.1958 meine ärztliche Vorprüfung ab und beendete mein Studium mit der ärztlichen Prüfung am 16.1.1962 an der oben genannten Universität. Zur Zeit bin ich als Medizinalassistent an der chirurgischen Abteilung des Heilig-Geist-Hospitals in Bingen/Rhein tätig.

Impressum

Im Jahr 1919 wurde das erste Mal ein
Buch veröffentlicht, das die Geschichte
der Welt in einer einfachen Sprache
darstellte. Dieses Buch war ein
Werk der Göttinger Akademie der
Wissenschaften. Es wurde von
Herrn Dr. Gerd Wasmund herausgegeben.
Das Buch ist in drei Bänden
erschienen. Der erste Band enthält
die Geschichte der Welt von
den Anfängen bis zum Jahr 1800.
Der zweite Band enthält die
Geschichte der Welt von 1800
bis zum Jahr 1919. Der dritte
Band enthält die Geschichte der
Welt von 1919 bis zur
Gegenwartigkeit. Das Buch ist
in deutscher Sprache verfasst
und ist für alle Leser geeignet.
Es ist ein wertvolles Werk,
das die Geschichte der Welt
in einer einfachen Sprache
darstellt. Es ist ein Werk,
das die Geschichte der Welt
in einer einfachen Sprache
darstellt. Es ist ein Werk,
das die Geschichte der Welt
in einer einfachen Sprache
darstellt.

